

**UNTERSUCHUNGEN ZUM ENERGIE - UND SUBSTRAT -
STOFFWECHSEL DER SKELETTMUSKULATUR
BEI SEPTISCHEN PATIENTEN MIT
MEHRFACHORGANVERSAGEN**

WOLFGANG HARTL

1982

*Diss
München*

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer

UNTERSUCHUNGEN ZUM ENERGIE- UND SUBSTRAT-STOFFWECHSEL
DER SKELETTMUSKULATUR BEI SEPTISCHEN PATIENTEN MIT
MEHRFACHORGANVERSAGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
WOLFGANG HARTL
aus München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Günther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1986

MEINEN ELTERN

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Abkürzungen und Maßeinheiten

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. FRAGESTELLUNG	3
3. KRANKENGUT UND METHODIK	4
3.1. Krankengut	4
3.2. Kontrollkollektiv	5
3.3. Voruntersuchungen und Aufklärung	5
3.4. Versuchsablauf	6
3.4.1. Vorderarmtechnik	6
3.4.2. Messung der Unterarmdurchblutung	8
3.4.3. Durchführung der Untersuchungen und Aufbereitung der Blutproben	8
3.5. Analysen	9
3.5.1. Hormone	9
3.5.1.1. Katecholamine	9
3.5.1.2. Insulin	11
3.5.2. Substrate	11
3.6. Mathematische und statistische Auswertung	11
3.6.1. Arterio-tiefvenöse Differenz	11
3.6.2. Prozentuale Extraktion	12
3.6.3. Utilisations- und Produktionsraten	12
3.7. Reaktive Hyperämie	12
4. ERGEBNISSE	14
4.1. Hormonbestimmungen	14
4.1.1. Katecholamine	14

4.1.2.	Insulin	14
4.2.	Hämodynamik	14
4.2.1.	Blutdruck und arterieller Sauerstoffgehalt	14
4.2.2.	Durchblutung, reaktive Hyperämie und Sauerstoff-Aufnahme des Skelettmuskels	14
4.3.	Substrat-Stoffwechsel	15
4.3.1.	Arterielle Substrat-Konzentrationen	15
4.3.2.	Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur	17
4.3.3.	Beeinflussung des Substrat-Stoffwechsels durch eine Glukose-Infusion	17
4.3.3.1.	Arterielle Insulin- und Substrat-Konzentrationen	17
4.3.3.2.	Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur	20
5.	DISKUSSION	25
6.	ZUSAMMENFASSUNG	42
7.	ANHANG	45
	Tabellen	
	Literaturverzeichnis	
	Lebenslauf	

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND MESSEINHEITEN

ADP	Adenosin-Diphosphat
ATP	Adenosin-Triphosphat
AVD	Arterio-muskulvenöse Konzentrations-Differenzen ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$, Vo)
AzAz	Azetazetat ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$, mM)
Azetyl-CoA	Azetyl-Coenzym A
β -HOB	β -Hydroxybutyrat ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$, mM)
Bili	Bilirubin (mg/dl)
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
CHE	Cholinesterase (U/l)
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
%E	Prozentuale Extraktion
$\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$	Sauerstoffanteil der Inspirationsluft (%)
FFS	Freie Fettsäuren ($\mu\text{mol}/100\text{ml}$, mM)
FQ	Flow-Quotient
FR_R	Vorderarm-Widerstand in Ruhe ($\text{dyn}\cdot\text{g}\cdot\text{sec}\cdot\text{mm}^{-5}$)
FR_{PO}	Vorderarm-Widerstand während reaktiver Hyperämie ($\text{dyn}\cdot\text{g}\cdot\text{sec}\cdot\text{mm}^{-5}$)
GEW	Gesamteiweiß (g/l)
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase (U/l)
GOT	Aspartat-Aminotransferase (U/l)
GPT	Alanin-Aminotransferase (U/l)
Hb	Hämoglobin (g/dl)
Hk	Hämatokrit (%)
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
K	Kontrollgruppe
KK	Ketonkörper
Krea	Kreatinin (mg/dl)
MAP	Arterieller Mitteldruck (mmHg)
MOV	Mehrfachorganversagen
NLA	Neurolept-Analgesie
P	Metabolit-Produktion/-Abgabe ($\mu\text{mol}/100\text{g}\cdot\text{min}$)
$\text{P}_\text{a}\text{O}_2$	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (mmHg)
PDH	Pyruvat-Dehydrogenase
PFK	Phosphofruktokinase
POBF	Vorderarm-Durchblutung während reaktiver Hyperämie ($\text{ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$)
PSV	Proximal-selektive Vagotomie
pTT	Partielle Thromboplastin-Zeit (sec)

RBF	Vorderarm-Durchblutung in Ruhe (ml/100g·min)
RH	Reaktive Hyperämie
S	Septische Gruppe
SEM	Standard-Fehler der Mittelwerte
SFB	Sonderforschungsbereich
SO ₂	Sauerstoffsättigung des Hämoglobin (%)
U	Metabolit-Utilisation/-Aufnahme (μmol/100 g·min)
Vol%	Volumen-Prozent
§	Wenn nicht anders angegeben, signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und septischer Gruppe im unverbundenen Student's t-Test ($p < 0,05$)
*	Wenn nicht anders angegeben, signifikanter Unterschied zwischen basalen Daten und Daten unter Glukose-Infusion im verbundenen Student's t-Test ($p < 0,05$)

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung		Seite
1	Versuchsanordnung zur Untersuchung des Substrat-Stoffwechsels der Skelettmuskulatur (Vorderarmtechnik)	7
2	Schematische Darstellung des Ablaufs der Untersuchungen zum Substrat-Stoffwechsel	10
3	Vorderarm-Ruhedurchblutung und Spitzen-Durchblutung (reaktive Hyperämie) nach dreiminütiger Kreislaufunterbrechung bei nicht septischen, operierten und bei gestorbenen septischen Patienten	16
4	Substrat-Aufnahme und -Abgabe der Skelettmuskulatur postoperativ und bei septischen Patienten	18
5	Korrelation von muskulärer Laktat- und Glyzerin-Produktion bei septischen und bei operierten Patienten	19
6	Arterielle Insulin und Glukose-Konzentration - Einfluß einer Glukose-Infusion - bei septischen und bei operierten Patienten	21
7	Muskuläre Glukose-Aufnahme - Einfluß einer Glukose-Infusion - bei septischen und bei operierten Patienten	23

8	Muskuläre FFS-Aufnahme - Einfluß einer Glukose- Infusion - bei septischen und bei operierten Patienten	24
9	Arterielle Konzentration von Glukose und FFS bei B.M. während einer 24-stündigen Nüchtern- periode	31

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle	Seite
1 a Klinische Daten der septischen Patienten mit MOV	46
1 b Alter, Gewicht und laborchemische Untersuchungen der septischen Patienten mit MOV	47
2 Allgemeine "Sepsiskriterien" der untersuchten Patienten und Art des Organversagens	48
3 Arterielle Hormon-Konzentrationen der elektiv operierten und der septischen Patienten	49
4 Arterieller Sauerstoff-Partialdruck, mittlerer arterieller Blutdruck, Vorderarmdurchblutung und Vorderarmwiderstand in Ruhe bzw. nach Ischämie und Flow-Quotient	50
5 Arterielle Konzentrationen und Substrat-Stoff- wechsel der Skelettmuskulatur postoperativ und bei septischen Patienten	51
6 Arterielle Substrat-Konzentrationen und Insulin- Konzentrationen - Einfluß einer Glukose-Infusion - postoperativ und bei septischen Patienten	52
7 Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur und Ruhe-Vorderarmdurchblutung - Einfluß einer Glukose- Infusion - postoperativ und bei septischen Patienten	53/54

1. EINLEITUNG

Nach Operationen und Mehrfachverletzungen stellt das Mehrfachorganversagen (MOV) als Folge einer Sepsis eine gefürchtete Komplikation dar (12, 58, 67).

Eine Sepsis kann angenommen werden, wenn Hyperventilation, Leukozytose oder Leukozytopenie, Thrombozytopenie und ein klinischer Infektionsherd mit Erregernachweis vorliegen (42, 182). Die Frühphase ist durch einen hyperdynamen Zustand mit erhöhtem Herz-Zeit-Volumen und erniedrigtem peripheren Widerstand charakterisiert, die Spätphase mit MOV durch einen hypodynamen Zustand mit eingeschränkter Auswurfleistung des Herzens und Abfall des arteriellen Mitteldrucks (125, 164). Zwischen beiden Phasen gibt es fließende Übergänge mit zunehmend eingeschränkter Sauerstoffverwertung und pulmonaler Dekompensation (165). Komplizierend können Leber- und Nierenversagen hinzutreten.

Parallel zu diesen hämodynamischen Veränderungen treten Veränderungen von Substrat- und Energie-Stoffwechsel auf. So korrelieren mit dem hyperdynamen Zustand Hypermetabolismus und Hyperkatabolie aller Substratdepots (83, 106, 129, 134). Die gesteigerte Bereitstellung endogener Substrate wie Glukose, freie Fettsäuren und Aminosäuren (36, 114, 117) kann teleologisch als Ausdruck des Organismus gewertet werden, die Energieversorgung des Organismus zu optimieren und ausreichend Bausteine zur Synthese von Proteinen für Infektabwehr und Wundheilung zur Verfügung zu stellen. Mit progredienter Sepsis wird diese Situation durch ein verringertes Substratangebot und eine hypometabole Stoffwechsellage abgelöst (22,25,48,73,165,193,194).

Allen Phasen der Sepsis ist ein gesteigerter Abbau an körpereigenem Eiweiß gemeinsam, der sich in einer zunehmend negativen Stickstoffbilanz äußert. Eiweißkatabolie und Schweregrad des infektiösen Prozesses sind korreliert (45, 134). Vom Eiweißabbau ist besonders der Skelettmuskel

betroffen (133, 137). So nimmt die Aminosäurenabgabe des Skelettmuskels bei Patienten im septischen Schock um ein Vielfaches zu (41, 57, 142, 151). Dabei dienen die glukoplastischen Aminosäuren zur Glukoneogenese und damit zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase, die anderen Aminosäuren zur Synthese wichtiger viszeraler oder Funktionsproteine, wie Immunglobuline oder Gerinnungsfaktoren (23). Die freigesetzten verzweigt-kettigen Aminosäuren können vom Muskelgewebe selbst oxidiert werden (9, 154).

Das Substratverwertungsmuster des Skelettmuskels ist besonders in den Spätphasen der Sepsis noch unklar. Während postoperativ, nach Traumata und in der kompensierten hyperdynamen Phase der Sepsis die Fettverbrennung im Skelettmuskel im Vordergrund steht, liegen für spätere Stadien mit MOV kaum Untersuchungen vor (8, 77, 140, 141). Widersprüchlich sind auch die Angaben zur Entstehung des peripheren Hypometabolismus, der mit der Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht (164, 165). Diskutiert werden eine Unterversorgung an Sauerstoff durch Störungen in der Mikrozirkulation (7, 65), ein peripherer Substratmangel (27, 37) und intrazelluläre Defekte der Sauerstoffverwertung (135).

2. FRAGESTELLUNG

Mit Hilfe der Vorderarmtechnik und Bestimmung der reaktiven Hyperämie sollten folgende Fragen bei septischen Patienten mit MOV untersucht werden.

- In welcher Konzentration werden dem Skelettmuskel die Substrate Glukose, freie Fettsäuren und Ketonkörper angeboten?
- Welches Substratverwertungsmuster zeigt die Skelettmuskulatur in dieser Situation?
- Wie hoch ist die Laktat-Produktion und in welchem Verhältnis steht sie zur Glukose-Aufnahme?
- Besteht eine intramuskuläre Lipolyse?
- In wieweit ist auch in dieser Situation die muskuläre Alanin-Produktion ein Indikator für das Ausmaß der Muskelproteolyse?
- Wie hoch ist der Energieumsatz des Skelettmuskels?
- Welchen Einfluß hat eine hochdosierte Glukose-Infusion auf die arteriellen Substrat- und Hormon-Konzentrationen?
- Wie verändert sich dabei das Substratverwertungsmuster des Skelettmuskels?
- Ist der muskuläre Energieumsatz durch ein exogen verändertes Substratmuster zu beeinflussen?
- Ist bei den untersuchten Patienten eine reaktive Hyperämie hervorrufbar?

3. KRANKENGUT UND METHODIK

3.1. KRANKENGUT

Die Untersuchungen wurden an 8 septischen Patienten durchgeführt. Ihr mittleres Lebensalter betrug $52,9 \pm 4,6$ Jahre (34 - 72 Jahre). Diagnosen, Ausgangspunkt der Sepsis und Laborparameter sind in Tabelle 1 a und b zusammengestellt. Der Zeitpunkt der Untersuchung lag im Mittel bei $19,6 \pm 6,5$ Tagen nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation. Im weiteren Verlauf verstarben 5 der 8 untersuchten Patienten. Alle Patienten erfüllten die Sepsiskriterien: Infektionsherd mit Erregernachweis, Temperaturerhöhung, Leukozytose von mehr als 15 000 c/ μ l und Thrombozytopenie von weniger als 150.000 c/ μ l bzw. Thrombozytenabfall um mehr als 30 %. Bei fünf der acht Patienten war eine Peritonitis primärer Sepsisherd. Eine Pneumonie, ein Weichteil- und ein intraabdominaler Abszeß waren je einmal Ausgangspunkt für eine Sepsis. Die mittlere rektale Körpertemperatur betrug $38,8 \pm 0,2$ ° C (Tabelle 2), die mittels eines Coulter-Counters bestimmte Leukozytenzahl im peripheren Blut ergab einen Mittelwert von 16.900 ± 1600 c/ μ l. Die in der Neubauer-Zählkammer aus dem Zitratvenenblut bestimmte Thrombozytenzahl belief sich im Mittel auf 101.000 ± 8000 Thrombozyten / μ l.

Alle Patienten zeigten eine behandlungsbedürftige Organinsuffizienz von mindestens zwei Organsystemen. So mußten acht Patienten wegen respiratorischer Insuffizienz künstlich beatmet werden (Tabelle 2), sechs Patienten waren katecholamin-pflichtig, drei benötigten aufgrund erhöhter Retentionswerte die künstliche Niere. Patienten mit einem klinisch manifesten Leberversagen wurden wegen der bekannten Veränderungen im Intermediärstoffwechsel von der Studie ausgeschlossen.

Als Organinsuffizienz wurde definiert

Lunge: Respiratortherapie mit $F_{iO_2} > 25$ %

Herz: Unterstützende Therapie mit Katecholaminen (Dobutamin, Dopamin), jedoch kein kardialer Schock.

Niere: Plasmakreatinin $> 2,0$ mg/dl und /oder Dialyse.

Alle Patienten erhielten während des Untersuchungszeitraums Heparin intravenös (300 E/h). Die Zufuhr positiv inotroper Substanzen und die Respiratortherapie wurde ohne Unterbrechung fortgeführt. 6 h vor Beginn der Untersuchungen wurde die parenterale Ernährung (in der Regel 2000 ml/24 h Glukose 20%, 1000 ml/24h Aminosäuren 10 %) auf die Zufuhr einer Vollelektrolytlösung beschränkt. Vollblut-, Ery-Konzentrat- oder Frischplasmagaben mußten genauso wie eine eventuelle Hämodialyse mindestens 24 h zurückliegen. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde eine Therapie mit Kortikoiden oder eine Sedierung durch Pharmaka mit stoffwechselbeeinflussender Wirkung durchgeführt. Alle Sepsispatienten erhielten Antibiotika nach Antibiotogramm.

3.2. KONTROLLKOLLEKTIV

Ausgewählt wurden 14 männliche Patienten nach elektiven Abdominal-eingriffen (PSV oder Cholezystektomien). Das Durchschnittsalter lag bei $47,8 \pm 1,2$ Jahren. Patienten mit bösartigen Erkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Untersuchungen wurden in der frühen postoperativen Phase durchgeführt (3 h nach Beendigung des Eingriffs). Die Narkose wurde als NLA mit Lachgas-O₂-Beatmung durchgeführt. Die Patienten erhielten ihre letzte Mahlzeit als eine Formuladiät (Biosorbin^R) am Tag vor der Operation. Postoperativ bis zum Versuchsbeginn wurde nur physiologische Kochsalzlösung und intraoperativ 500 ml Macrodex^R (Thromboseprophylaxe) infundiert.

3.3. VORUNTERSUCHUNGEN UND AUFLÄRUNG

Ausgewählt wurden nur solche Patienten und Probanden, die hinsichtlich Ernährungszustand und Gewicht vergleichbar waren. Alle untersuchten Personen wurden internistisch voruntersucht. In der Eigen- oder Fremdanamnese wurde gezielt nach dem Vorliegen von Allergien speziell von Unverträglichkeiten gegenüber Lokalanästhetika, und von Stoffwechselerkrankungen gefahndet (Diabetes). Vorerkrankungen wurden durch folgende präoperative Untersuchungen ausgeschlossen: kleines Blutbild, Thrombozyten, GOT, GPT, GLDH, CHE, Krea, PTZ, pTT, Bill ges., Nüchternblutzucker.

Die in der postoperativen Phase untersuchten Patienten wurden persönlich, bei den septischen Patienten wurden deren nächste Verwandte über Ziele und Risiken der Untersuchung unterrichtet, Richtlinien waren die Empfehlungen der Ethik-Kommission des SFB 51 der DFG, entsprechend der "Deklaration von Helsinki" der "World Medical Association" aus dem Jahre 1964. Das schriftliche Einverständnis zu den Untersuchungen lag von allen Versuchspersonen bzw. deren Verwandten vor.

3.4. VERSUCHSABLAUF

3.4.1. VORDERARMTECHNIK

Zur Gewinnung arterieller und muskelvenöser Blutproben punktierten wir eine Arterie und katheterisierten eine tiefe Muskelvene des Vorderarms retrograd (Abb. 1). Zunächst wurde unter venöser Stauung eine Vene der Ellenbeuge lokalisiert, die tiefes Gewebe drainierte. Nach Desinfektion des Armes mit Merfen^R und Abdeckung mit sterilen Tüchern wurde diese Vene nach vorheriger intra- und subcutaner Injektion von Novocain^R punktiert, und über einen Stahlmandrin in Seldinger-Technik ein Teflonkatheter (Code 115.12, Vygon, Frankreich) retrograd so tief wie möglich eingeführt. Der liegende Katheter wurde über eine Infusionsflasche kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült (2 ml/min), wobei 0,5 E Liquemin^R pro ml Kochsalzlösung zur Vermeidung der Thrombosierung des Katheters zugesetzt wurden.

Die arterielle Katheterisierung erfolgte in den meisten Fällen an der Arteria radialis der kontralateralen Seite mit Hilfe einer Plastikkanüle (Abbocath T 18 G, Nr. 4535-18). Dies war bei den septischen Patienten nicht notwendig, da bei diesen aus therapeutischen Gründen bereits ein arterieller Zugang vorlag. Während des Versuches wurde die arterielle Nadel mit einem Dreiwegehahn versehen und über einen Perfusor^R (Braun-Melsungen) kontinuierlich mit heparinhaltiger (0,5 E/ml) physiologischer Kochsalzlösung gespült (1 ml/min.).

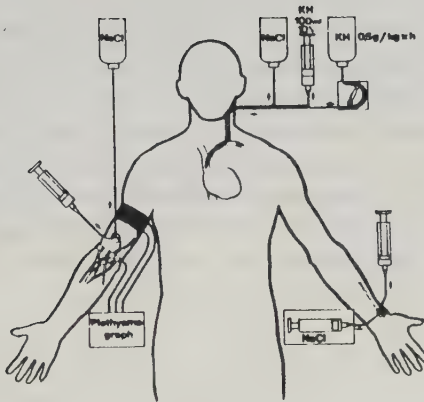


Abb. 1: Versuchsanordnung zur Untersuchung des Substrat-Stoffwechsels der Skelettmuskulatur (Vorderarmtechnik)

Die Substratzufuhr erfolgte bei den septischen Patienten über einen bereits liegenden zentralen Venenkatheter. Bei den operierten Patienten wurde zur Substrat-Infusion kurzzeitig eine oberflächliche Vene mit einer Plastikkanüle katheterisiert (Abbocath T 18 G, Nr. 4535-20).

3.4.2. MESSUNG DER UNTERARMDURCHBLUTUNG

Die Durchblutungsmessung am Vorderarm erfolgte mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, den venösen Abfluß des Blutes aus einer Extremität durch eine auf supradiastolischen Druck aufgeblasene Staumanschette zu blockieren, während der arterielle Bluteinstrom praktisch nicht beeinflußt wird (28). Die Volumenzunahme der Extremität distal der Staumanschette entspricht dabei dem einströmenden arteriellen Blutvolumen und wird über die Änderung des elektrischen Widerstands eines Quecksilberfadens gemessen (92, 172).

Für unsere Untersuchungen wurde ein Venenverschlußplethysmograph in der Modifikation von GUTMANN (Typ Periquant II, Eurasburg, BRD) verwendet (80). Die Anlage der Okklusionsmanschette erfolgte in der Mitte des Oberarms, die Fixation des Kunststoff-Gliederbandes mit den beiden quecksilbergefüllten Silikonschläuchen an der stärksten Stelle des Unterarms. Der Arm wurde auf einer Kunststoffschiene frei, aber bewegungssicher gelagert. Die Aufzeichnung der Meßkurve erfolgte über einen linearen Schreiber. Die Ermittlung der Durchblutung erfolgte über eine Schablone, auf der die Anstiegsteilheit des linearen Anfangsteiles der Meßkurve bereits in ml Blutfluß pro 100 g Gewebe und Minute umgerechnet ist.

3.4.3. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN UND AUFBEREITUNG DER BLUTPROBEN

Kurz vor Beginn des Vorderarmversuchs wurde den Patienten Venenblut zur Bestimmung der Katecholaminspiegel entnommen. Im Vorderarmversuch erfolgte die Blutabnahme zur Substrat-Stoffwechsel-Untersuchung aus der Arterie und der tiefen Vorderarmvene synchron. Zur Ermittlung der Ausgangswerte (Basalwerte) wurden die Proben viermal im Abstand von 5 Minuten entnommen. Während der Glukose-Infusion über 40 Minuten

wurde das Blut in 10-, bzw. 20-minütigen Abständen entnommen. Die Messung der Vorderarmdurchblutung erfolgte vier Mal (Abb.2)

Zwischen den Abnahmen erfolgte die Perfusion von Arterie und Vene in der oben beschriebenen Weise. Bei jeder Abnahme wurden jeweils 10 ml Blut aus der Arterie und der Vene entnommen. Davon wurden je 1 ml in heparinisierter Spritze zur Sauerstoffbestimmung und zur Gasanalyse verwendet. 2 ml Blut wurden in 6 ml 6%iger Perchlorsäure enteweißt und je 5 ml Blut zur Plasmagewinnung zentrifugiert, wobei die eine Probe in eine vorbereitete Lösung von 0,5 ml aus 2500 E Trasylol^R und 6 mg EDTA zur späteren Bestimmung von Insulin gegeben wurde. Bei der Gewinnung der Blutproben wurde besonders darauf geachtet, daß diese nicht mit der zur Spülung verwendeten Kochsalzlösung verdünnt wurden. Die maximal abgenommene Blutmenge war auf 200 ml limitiert. Wegen der Instabilität von Pyruvat und Azetazetat erfolgte die Bestimmung dieser Substrate im enteweißten Überstand noch am gleichen Tag. Die übrigen Proben wurden bis zur Weiterverarbeitung tiefgefroren.

Glukose wurde in der Dosierung von $0,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ mittels eines Infusomaten gegeben. Vor Beginn der Infusion erhielten die Patienten eine Stoßinjektion (10g/5 min), um durch rasches Auffüllen des Glukosepools ein konstantes arterielles Angebot an die Muskulatur zu erhalten (52).

3.5. ANALYSEN

3.5.1. HORMONE

3.5.1.1. KATECHOLAMINE

Zur Bestimmung der Katecholamine wurden jeweils 5 ml Venenblut entnommen, das sofort in tiefgefrorene Plastikröhrchen gegeben wurde, die reduziertes Gluthation (60 mg/ml) enthielten. Der Überstand wurde zwanzig Minuten bei 0° C und 6000 g zentrifugiert. (Beckman^R-Zentrifuge, Modell J-6B, Rotor JS-4) und bis zur Weiterverarbeitung bei -70° C tiefgefroren.

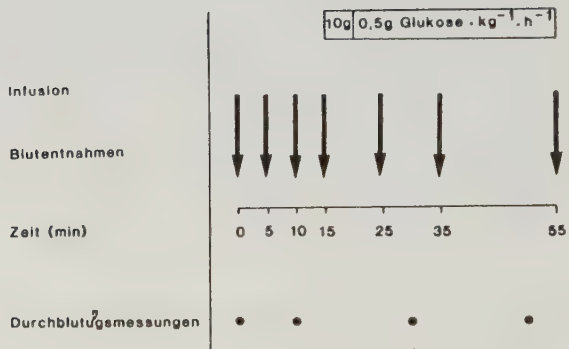


Abb. 2: Schematische Darstellung des Ablaufs der Untersuchungen zum Substrat-Stoffwechsel

Die anschließende Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin wurde dankenswerterweise von Prof.Dr. Ackenheil in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) durchgeführt (89).

3.5.1.2. INSULIN

Die Bestimmung von Insulin erfolgte bei allen untersuchten Probanden radioimmunologisch (87, 197). Dafür sei Herrn Priv.Do. Dr. Teichmann gedankt.

3.5.2. SUBSTRATE

Die Bestimmung der Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin, Glycerin, freien Fettsäuren, β -Hydroxybutyrat und Azetazetat in den Blutproben wurde mit Hilfe standardisierter, allgemein üblicher Meßmethoden photometrisch vorgenommen (17, 47, 90, 130, 161, 190, 191). Die Konzentrationsangaben der gemessenen Substrate erfolgte in mmol/l oder $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$. Die Blutgasanalysen wurden mit einem Mikroanalyzer nach Harnancourt (AVL AG CH-2800 Schaffhausen, Schweiz) bzw mit einem Blutgasanalyzer der Fa. Technicon (Typ BG II) vorgenommen, die Sauerstoffbestimmung zum Teil mit einem Hämoфлектор (Typ Brinkman MO₁-D 596). Die Berechnung des O₂-Gehalts in Vol% erfolgte nach der Formel: $\text{O}_2 (\text{Vol}\%) = 1,34 \times \frac{\text{Hb} \times \text{SO}_2}{100} + \text{PO}_2 \times 0,0031$
 SO_2 = Sauerstoffsättigung in %.

3.6. MATHEMATISCHE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Grundsätzlich wurde jede Substratanalyse einer Blutprobe in einer Doppelbestimmung vorgenommen und daraus der Mittelwert errechnet. Die Angaben der arteriellen (A) und venösen (V) Substrat- und Sauerstoffkonzentrationen erfolgt prinzipiell, wenn nicht anders angegeben, in mmol/l Vollblut. Aus diesen Werten und der lokalen Durchblutung wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

3.6.1. ARTERIO-TIEFVENÖSE DIFFERENZ (AVD)

AVD = arterielle Konzentration - tiefvenöser Konzentration

Dimension: $\mu\text{mol}/100\text{ml}$ Vollblut

3.6.2. PROZENTUALE EXTRAKTION (% E)

Dieser Parameter gibt an, wieviel Prozent des arteriellen Substrat- und Gasangebotes durch das Organ extrahiert werden. Die Berechnung geschieht nach folgender Formel:

$$\% E = \frac{AVD \times 100}{A} \quad (\%)$$

3.6.3. UTILISATIONS- UND PRODUKTIONS-RATEN (U/P)

Die Berechnung geschieht nach dem Fick'schen Prinzip (61):

$$U/P = \frac{AVD \times RBF}{100} \quad RBF = \text{Ruhedurchblutung (ml/100 g min)}$$

Dimension: $\mu\text{mol}/100 \text{ g Muskel} \times \text{Minute}$

Ist die AVD > 0 , so wird von Utilisation, ist sie < 0 , so wird von Produktion gesprochen.

Die Befunde der Basalperiode wurden zunächst für jeden einzelnen Probanden gemittelt. Diese Werte wiederum wurden zur Berechnung der Mittelwerte für das jeweilige Kollektiv verwendet. Bei Veränderung des Systems nach Gabe von Glukose wurden die Daten der sich zeitlich entsprechenden Einzelabnahmen der Probanden direkt zur Berechnung der jeweiligen Mittelwerte verwendet.

Die Streuung der Mittelwerte ($\bar{x}$) ist prinzipiell als Standardabweichung (Standardfehler) (SEM) angegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Mittelwerten wurde auf einem $p < 0,05$ im Student-t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben angenommen.

Das Vorliegen einer wechselseitigen Beziehung zwischen zwei Parametern wurde durch die Berechnung der linearen Regression und des Regressionskoeffizienten r geprüft. Ab einem $r > 0,5$ bei einem $p < 0,05$ wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Größen angenommen.

3.7. REAKTIVE HYPERÄMIE

Um Einblick in den Funktionszustand der Mikrozirkulation zu erhalten, wurde bei den septischen Patienten eine Messung der reaktiven Hyperämie als Verlaufstudie durchgeführt.

Jeder Patient wurde entweder bis zu seinem Tod oder bis zum Verlassen der Intensivstation in zweitägigem Abstand untersucht. Als Vergleichskollektiv dienten die operierten Patienten, die am ersten Tag nach Operation untersucht wurden.

Die Messung der Durchblutung erfolgte wie in 3.4.2. beschrieben. Um eine reaktive Hyperämie hervorzurufen, wurde die Vorderarmdurchblutung durch Aufblasen der Manschette auf suprasystolische Druckwerte (200-220 mmHg) für drei Minuten unterbrochen. 8 sec. nach Öffnen der arteriellen Strombahn und danach alle 15 sec. wurde zwei Minuten lang die reaktive Hyperämie gemessen, die als der maximale Durchblutungswert in diesem Zeitraum definiert wurde. Vor der Untersuchung wurde nach Riva-Rocci der Blutdruck gemessen und der arterielle Mitteldruck (MAP) berechnet (176). Als fiktive Größe wurde der Gefäßwiderstand am Vorderarm (FR) berechnet (173, 174):

$$FR = \frac{MAP \times 1,333}{BF \times 60} \quad (\text{dyn} \times \text{g} \times \text{sec}/\text{mm}^5)$$

BF = Durchblutung

1,333 ist ein Umrechnungsfaktor von mmHg auf dyn/mm^2

4. ERGEBNISSE

4.1. Hormonbestimmungen

4.1.1. Katecholamine

Bei den septischen Patienten waren die Noradrenalin-Spiegel mit fast 1000 pg/ml gegenüber dem operierten Kollektiv nahezu verdoppelt (Tabelle 3). Noch ausgeprägter war der Anstieg bei den Adrenalin-Konzentrationen. Im Vergleich zum mittleren Spiegel bei den operierten Patienten von 183 pg/ml bewegten sie sich um 500 pg/ml.

4.1.2. Insulin

Die Insulin-Spiegel der von uns untersuchten septischen Patienten lagen mit ca. 17 μ U/ml unter denen der operierten Patienten (Tabelle 3).

4.2. Hämodynamik

4.2.1. Blutdruck und arterieller Sauerstoffgehalt

Während der Untersuchungen blieben bei beiden Kollektiven der mittlere arterielle Blutdruck und der arterielle Sauerstoff-Partialdruck nahezu unverändert. Auf Grund der intensivmedizinischen Therapie (künstliche Beatmung, Zufuhr von Katecholaminen) waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen am Untersuchungstag nicht signifikant (Tabelle 4). Der Hb-Wert betrug bei den septischen Patienten durchschnittlich 11,9 g/dl und lag damit unter dem der operierten Patienten. Unter Berücksichtigung des Hb-Gehalts ergab sich ein mittlerer arterieller Sauerstoffgehalt von 14,5 Vol%, der jedoch nicht signifikant geringer als bei dem operierten Kollektiv war (Tabelle 5).

4.2.2. Durchblutung, reaktive Hyperämie und Sauerstoff-Aufnahme des Skelettmuskels

Bei beiden Gruppen beobachteten wir keine Änderung der Vorderarm-durchblutung im untersuchten Zeitabschnitt. Die septischen Patienten

wiesen jedoch mit 4,8 ml/100g min eine signifikante Erhöhung der Durchblutung auf. Der Gesamtwiderstand des Vorderarms war dabei erniedrigt (Tabelle 4, Abb. 3). Bei beiden Kollektiven trat am Untersuchungstag nach drei-minütiger Ischämie eine deutliche und in etwa vergleichbare reaktive Hyperämie auf.

Im weiteren Verlauf kam es jedoch bei den nicht überlebenden septischen Patienten im Mittel 4 Tage vor dem Tod zu einer Einschränkung bzw. Aufhebung der reaktiven Hyperämie (Tabelle 4, Abb. 3). Auch bei zwei überlebenden septischen Patienten wurde eine Verminderung der reaktiven Hyperämie beobachtet, die aber reversibel war. Bei den sterbenden septischen Patienten wurde präfinal ein Abfall der Vorderarm-Ruhedurchblutung und ein Wiederanstieg des Vorderarm-Widerstands beobachtet.

Trotz des vergleichbaren arteriellen Sauerstoffgehalts und trotz der erhöhten Vorderarmdurchblutung betrug die muskuläre Sauerstoffaufnahme bei den septischen Patienten mit 0,10 Vol%/100 g x min nur gut die Hälfte der des operierten Kollektivs (Tabelle 5).

4.3. Substratstoffwechsel

4.3.1. Arterielle Substrat-Konzentrationen

Beide Kollektive wiesen im untersuchten Zeitraum mit ca. 6,4 mM eine vergleichbare Hyperglykämie auf (Tabelle 5). Nicht unterschiedlich waren auch die arteriellen Laktat- und Pyruvat-Spiegel (0,69 bzw. 0,06 mM). Bei den septischen Patienten fanden sich erniedrigte Konzentrationen der Substrate des Fettstoffwechsels als Zeichen einer eingeschränkten Fettgewebs-Lipolyse. So waren die arteriellen Konzentrationen der FFS in der Sepsis mit knapp 0,5 mM gegenüber den operierten Patienten um mehr als die Hälfte erniedrigt. Bei den Ketonkörpern waren β -HOB mit 0,1 mM und AzAz mit 0,03 mM um ca. 80 % gegenüber den Vergleichswerten bei den operierten Patienten reduziert. Auch die mittlere Glycerinkonzentration lag, wenn auch gerade nicht signifikant, mit 0,1 mM niedriger als bei dem operierten Kollektiv.

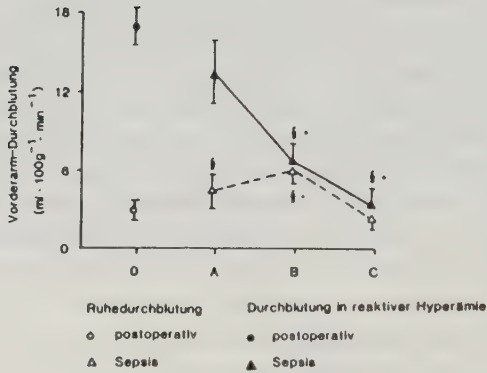


Abb. 3: Vorderarm-Ruhedurchblutung und Spitzen-Durchblutung (reaktive Hyperämie) nach drei-minütiger Kreislaufunterbrechung bei nicht septischen, operierten und bei gestorbenen septischen Patienten

O: operierte Patienten einen Tag postoperativ

A: septische Patienten 14+4 Tage vor dem Tod

B: septische Patienten 4+2 Tage vor dem Tod

C: septische Patienten einen Tag vor dem Tod

*) sign. Unterschied zwischen A und B bzw. C ($p < 0,05$, verbundener t-Test)

§) sign. Unterschied zwischen operierten und gestorbenen septischen Patienten ($p < 0,05$, unverbundener t-Test)

4.3.2. Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur

Bei den septischen Patienten war die muskuläre Glukose-Aufnahme mit $0,7 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ gegenüber dem Kontrollkollektiv nicht signifikant erniedrigt (Abb. 4, Tabelle 5). Die %E war dabei aber mit 2,8 % deutlich verringert (Tabelle 7).

Die Laktat-Abgabe des septischen Kollektivs lag mit knapp $0,3 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ bei weniger als einem Drittel des Vergleichswerts der operierten Patienten. Gleiches galt für Pyruvat, das aber quantitativ eine nur untergeordnete Rolle spielte. Berechnet man unter Vernachlässigung der mit unserer Technik nicht faßbaren muskulären Glykogenolyse den Anteil an Laktat, der aus der extrahierten Glukose entstand, so betrug die prozentuale Laktatbildung bei den septischen Patienten 18 %, bei den operierten 43 %. Entsprechend dem erniedrigten arteriellen Angebot war die muskuläre Ketonkörper-Aufnahme beim septischen Kollektiv deutlich verringert. Sie betrug für $\beta\text{-HOB}$ und AzAz nicht ganz $0,1 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$, bei den operierten Patienten fast $0,5 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$. Durch das niedrige Angebot an FFS fand bei den septischen Patienten mit $-0,03 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ im Schnitt keine Netto-Aufnahme in den Skelettmuskel statt. Bei beiden Kollektiven beobachteten wir eine muskuläre Glyzerin-Abgabe, wobei diese bei den septischen Patienten mit nur $0,03 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ signifikant unter der der operierten Patienten lag. Ebenfalls bei beiden Kollektiven ließ sich eine Korrelation zwischen muskulärer Glyzerin- und Laktat-Produktion feststellen (Abb.5). Die muskuläre Alanin-Abgabe in der septischen Gruppe war um die Hälfte erniedrigt.

4.3.3. Beeinflussung des Substrat-Stoffwechsels durch eine Glukose-Infusion

4.3.3.1. Arterielle Insulin- und Substrat-Konzentrationen

Während der Glukose-Infusion kam es bei beiden Kollektiven zu einem Anstieg der arteriellen Insulin-Spiegel. Bei den operierten Patienten

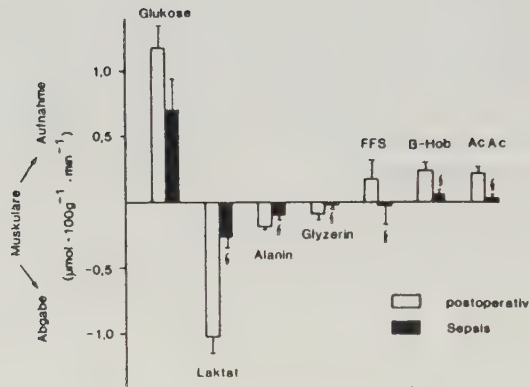


Abb. 4: Substrat-Aufnahme und -Abgabe der Skelettmuskulatur post-operativ ($n = 14$) und bei septischen Patienten ($n = 8$)

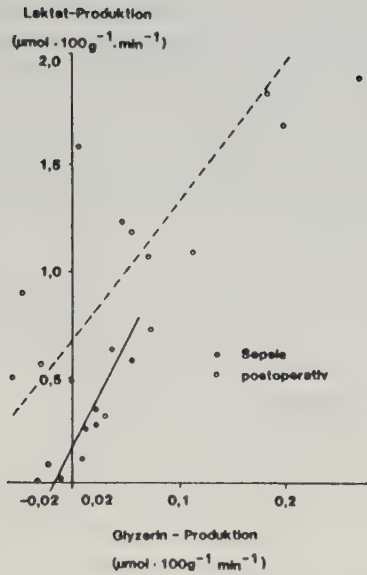


Abb. 5: Korrelation von muskulärer Laktat- und Glyzerin-Produktion bei septischen ($n=8$; $y=0,14+10,31x$; $r=0,87$; $p<0,05$) und bei operierten Patienten ($n=14$; $y=0,66+6,58x$; $r=0,75$; $p<0,05$)

erreichten die Insulin-Konzentrationen Werte von etwa 67 $\mu\text{U/ml}$, die damit mehr als doppelt so hoch wie die entsprechenden Werte der septischen Patienten (32 $\mu\text{U/ml}$) waren (Abb.6, Tabelle 6).

Bei den septischen Patienten stiegen die Glukose-Konzentrationen innerhalb der ersten zehn Minuten von knapp 7 mM auf etwa 9 mM. Am Ende der Infusionszeit lagen die Werte bei ca. 12 mM (Abb.6, Tabelle 6). Postoperativ kam es zu einem entsprechenden Anstieg der arteriellen Glukose-Spiegel.

Unter der Glukose-Infusion beobachteten wir nur bei den septischen Patienten einen signifikanten Anstieg der arteriellen Laktat-Konzentration von 0,8 auf 1,0 mM. Bei den operierten Patienten trat im Beobachtungszeitraum nahezu keine Veränderung auf (Tabelle 6).

Nach zwanzig-minütiger Infusionszeit waren die arteriellen Konzentrationen der FFS bei den operierten Patienten bereits signifikant gefallen. Bei den septischen Patienten, die bereits vor Infusionsbeginn deutlich niedrigere Spiegel an FFS aufwiesen, kam es erst nach 40 Minuten zu einer leichten Abnahme der arteriellen Konzentrationen der FFS (Tabelle 6). Entsprechende Veränderungen waren bei den arteriellen Glyzerin-Konzentrationen zu beobachten. Auch hier fand sich im operierten Kollektiv bereits früh (20 Min. nach Infusionsbeginn) ein signifikanter Konzentrationsabfall, während bei den septischen Patienten erst nach 40 Minuten ein Rückgang der arteriellen Glyzerin-Konzentrationen festzustellen war (Tabelle 6). Im Gegensatz zu den operierten Patienten blieben bei den septischen Patienten die arteriellen Konzentrationen von β -HOB und AzAz während des Beobachtungszeitraums nahezu unverändert (Tabelle 6).

Der arterielle Sauerstoffgehalt wurde ebenfalls nicht beeinflusst (Tabelle 6).

4.3.3.2. Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur

Während der gesamten Untersuchungszeit blieben sowohl Vorderarm-durchblutung als auch muskuläre Sauerstoff-Aufnahme bei beiden Kollektiven nahezu unverändert (Tabelle 7).

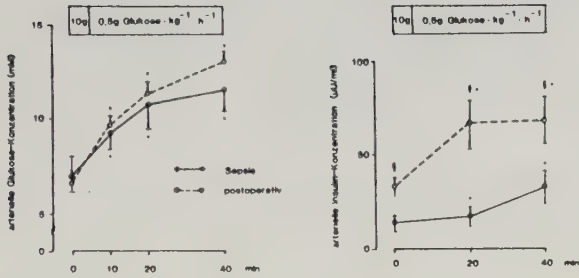


Abb. 6: Arterielle Insulin- und Glukose-Konzentration - Einfluß einer Glukose-Infusion - bei septischen (n=5) und bei operierten Patienten (n=5)

Postoperativ beobachtete man entsprechend dem kontinuierlichen Anstieg der arteriellen Glukose-Konzentrationen einen entsprechend langsamen Anstieg der muskulären Glukose-Aufnahme. Die %E blieb dabei unverändert (Abb.7, Tabelle 7). Bei den septischen Patienten kam es bei einem vergleichbaren Glukose-Anstieg bereits innerhalb der ersten zehn Minuten nach Beginn der Glukose-Infusion zu einem sprunghaften Anstieg der Glukose-Aufnahme von basal unter $1 \mu\text{mol}/100\text{g min}$ auf über $6 \mu\text{mol}/100\text{g min}$. Zum Ende der Infusionsperiode hin fiel dann die muskuläre Glukose-Aufnahme wieder auf Werte ab, die von den Ausgangswerten nicht mehr signifikant verschieden waren. Dementsprechend fand sich auch nur eine vorübergehende Zunahme der %E von 3 % auf 11 %.

Die muskuläre Laktat-Abgabe blieb bei den operierten Patienten in etwa gleich. Bei den septischen Patienten war ein kontinuierlicher Rückgang der Laktat-Abgabe zu beobachten.

Durch das erhöhte Angebot an Glukose kam es bei operierten Kollektiv entsprechend dem verringerten arteriellen Angebot zu einem Sistieren der muskulären Ketonkörper-Aufnahme. Bei den septischen Patienten blieben die Utilisationsraten von $\beta\text{-HOB}$ und AzAz nahezu unbeeinflusst. Bei den operierten Patienten nahm durch die Glukose-Infusion - parallel zur sinkenden arteriellen Konzentration - die muskuläre Aufnahme von FFS kontinuierlich ab. Anders lagen die Verhältnisse bei den septischen Patienten. Bei unveränderter arterieller Konzentration kam es 20 Minuten nach Infusionsbeginn zu einer Umkehrung der muskulären FFS-Bilanzen. An Stelle der basalen Abgabe von $- 0,2 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ fand sich nun mit fast $1,0 \mu\text{mol}/100 \text{ g min}$ eine deutliche muskuläre Aufnahme an FFS (Abb. 8).

Im operierten Kollektiv sistierte bereits 10 Minuten nach Infusionsbeginn die muskuläre Glyzerin-Abgabe. Bei den septischen Patienten war während des ganzen Untersuchungszeitraums keine wesentliche Änderung der muskulären Glyzerin-Produktion zu erkennen.

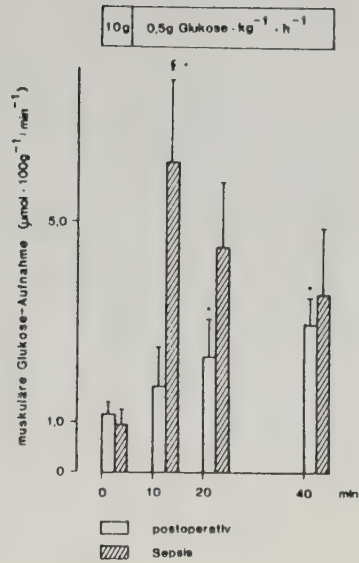


Abb. 7: Muskuläre Glukose-Aufnahme - Einfluß einer Glukose-Infusion - bei septischen (n=5) und bei operierten Patienten (n=5)

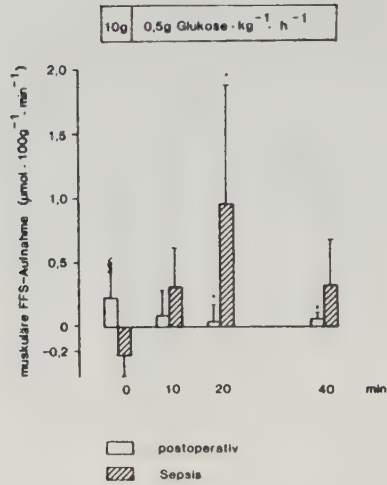


Abb. 8: Muskuläre FFS-Aufnahme - Einfluß einer Glukose-Infusion - bei septischen (n=5) und bei operierten Patienten (n=5)

5. DISKUSSION

Eine allgemein akzeptierte Definition oder Stadieneinteilung der Sepsis fehlt trotz verschiedener Vorschläge (59, 126, 165, 193). Das Vorliegen einer Sepsis wurde bei unseren Patienten durch den Nachweis der üblichen Kriterien (Vorhandensein eines Infektionsherdes mit Erregernachweis, Temperaturerhöhung, Leukozytose oder Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Thrombozytenabfall) gesichert. Das Vorliegen von mindestens zwei insuffizienten Organsystemen sollte dabei eine weitere Vergleichbarkeit des Krankheitszustandes der untersuchten Patienten sicherstellen. Legt man die Einteilung nach SIEGEL (165) zugrunde, so befanden sich unsere Patienten im Stadium C der Sepsis. Aus der Tatsache, daß drei der acht untersuchten Patienten ihre Krankheit überlebten und daß zum Untersuchungszeitpunkt durch intensivmedizinische Behandlung Ventilation und Hämodynamik ausreichend gesichert waren, ergibt sich aber auch, daß bei unseren Patienten noch kein präfinaler Zustand vorlag.

Neben der invasiven Muskelbiopsie (18) und der Kernspinresonanzspektroskopie (162) stellt die Vorderarmtechnik eine bewährte Methode für Untersuchungen des Muskelstoffwechsels am Menschen dar (1,4,6,82, 179). Dabei wird eine Arterie punktiert und eine tiefe Muskelvene des Vorderarms retrograd katheterisiert. Im Vergleich zu der Katheterlage in einer oberflächlichen Vene erlaubt die Abnahme tiefvenösen Blutes eine Aussage über den Stoffwechsel des vorgeschalteten Muskels (43, 95, 185).

Nach dem Fick'schen Prinzip können durch Multiplikation der regionalen Durchblutung mit arterio-tiefvenösen Substratdifferenzen Aussagen über Utilisation oder Produktion dieser Stoffe durch die Skelettmuskulatur gemacht werden (61). Voraussetzung dafür ist die Einhaltung eines strikten Steady-State im arteriellen Substratangebot und in der Muskeldurchblutung. Ändert sich das arterielle Substratangebot linear, so können nur noch Umsatzkinetiken interpretiert werden (198).

Der Vorteil der Vorderarmtechnik besteht in einer für den Patienten noch tolerablen Invasivität bei gleichzeitig leichter Durchführbarkeit und geringer finanzieller Belastung. Die Erfassung des Muskelstoffwechsels ist selektiver als bei anderen Katheter-techniken, wie z.B. bei der Katheterisierung der Femoralvene. Sepsisbedingte Stoffwechseleränderungen von Haut- und Fettgewebe (63, 100, 171) können bei letzterer in größerem Ausmaß in die Untersuchung mit eingehen.

Als Methoden zur Durchblutungsmessung am Vorderarm stehen die Venenverschlußplethysmographie (11, 109, 118, 174), die Farbstoff-Verdünnungsmethode (4) und die 133-Xenon-Injektions-Technik (93, 175) zur Verfügung. Die beiden letzteren Methoden besitzen allerdings den Nachteil, daß sie entweder nicht stoffwechselinert, nicht rasch genug hintereinander durchführbar oder in niederen Bereichen der Durchblutung äußerst insensitiv sind (4, 187). Die Messung der Unterarmdurchblutung mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie ist technisch einfach durchzuführen, kann rasch wiederholt werden und liefert genaue Meßdaten auch bei niedrigen Flußraten. Da die venöse Stauung nur ca. 5 Sekunden währt, sind Interferenzen mit dem Stoffwechsel des Unterarms auszuschließen. Zur zusätzlichen Sicherheit wurden die Blutproben unmittelbar vor der jeweiligen Durchblutungsmessung entnommen.

Die plethysmographisch gemessene Durchblutung am Unterarm gibt die Gesamtdurchblutung wieder. Geht man davon aus, daß beim nicht adipösen Individuum ca. 60 % des Unterarm-Volumens aus Muskelgewebe besteht (44) und in Ruhe ca. 80 - 85 % der Gesamtdurchblutung auf den Skelettmuskel entfallen (5), so werden mit dieser Methode die echte Muskeldurchblutung und damit alle berechneten Utilisations- und Produktionsraten leicht unterschätzt (5). Das gleiche gilt im Prinzip auch für das septische Kollektiv. Hier kommt es bedingt durch die Temperaturerhöhung neben der Erhöhung der Muskeldurchblutung auch zu einer Erhöhung der Hautdurchblutung, so daß der Anteil der Muskeldurchblutung an der Gesamtdurchblutung auf ungefähr 50 % sinkt (81, 100). Gleichzeitig

ist durch den anhaltenden Katabolismus mit einer Verringerung der Skelettmuskel-Masse zu rechnen (106, 107). Im ungünstigsten Fall kann daraus ebenfalls eine leichte Unterschätzung der Muskeldurchblutung und damit der Umsatzraten resultieren. Im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv würde dies jedoch die Aussage unserer Ergebnisse nicht beeinflussen.

Die orientierende Prüfung der Mikrozirkulation bei den septischen Patienten im Rahmen einer Verlaufsstudie erfolgte durch Provokation einer reaktiven Hyperämie. Dieses Verfahren stellt eine häufig angewandte Methode zur Untersuchung verschiedener Krankheitsbilder dar (144, 158, 173, 174). Sie ist leicht durchzuführen und belastet den Patienten praktisch nicht.

Die auch von uns als erhöht gemessenen Katecholaminspiegel der septischen Patienten sind in der Literatur gut dokumentiert (16, 75, 96). Auffällig sind jedoch die hohen Spiegel dieser Hormone, bei Noradrenalin findet sich ein fünffacher, bei Adrenalin ein mehr als zehnfacher Anstieg über die Normalwerte. Die Bedeutung der verstärkten Katecholamin-Ausschüttung für die Stoffwechselumstellung nach Operation oder Trauma, nämlich Erhöhung des Energieumsatzes, Stimulierung von Glykogenolyse, Glukoneogenese und Lipolyse, ist klar umrissen (Überblick bei 160). Für die sehr hohen Werte der septischen Patienten sind aber vermutlich noch zusätzliche Faktoren verantwortlich. So dürfte der Streß größer sein als nach elektiven Eingriffen, aber auch eine Kompensationsreaktion auf ein mögliches Versagen der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden- bzw. Schilddrüsen-Achse ist denkbar (13, 50, 163).

In der Basalperiode liegen die Insulinspiegel der septischen Patienten unter denen des Kontrollkollektivs. Dieses Bild ändert sich auch während der Glukose-Infusion nicht. Trotz vergleichbarem Blutzuckeranstieg ist die Insulinantwort der septischen Patienten verzögert und deutlich geringer ausgeprägt. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (8, 40). Als Ursache werden eine Katecholamin-induzierte Unterdrückung

der pankreatischen Insulin-Sekretion diskutiert (145). Auch eine verminderte Insulin-Synthese im Rahmen der generalisierten schweren Katabolie bei diesem Patientengut (45, 106, 107, 134) kommt in Betracht.

Charakteristisches Kennzeichen der Stoffwechselumstellung nach Operationen, Trauma oder in der hyperdynamen Phase der Sepsis ist eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und eine Steigerung des Energieumsatzes (83, 106, 129, 134). Diese Zunahme des Energieverbrauchs verlangt ein erhöhtes endogenes Substratangebot. Da die Depots an Kohlenhydraten nur für kurze Zeit ausreichen, übernehmen Aminosäuren und Fettsäuren die Deckung des Energiebedarfs wobei den Fettsäuren eine dominierende Rolle zukommt (31).

Die hormonelle Umstellung bewirkt eine Stimulierung der Fettgewebslipolyse (160). Dadurch steigen die arteriellen Konzentrationen und die Umsatzraten der FFS und des Glycerins (2, 35, 36, 77, 84, 127) und es kommt in der Folge zu einer vermehrten Oxidation von FFS mit gleichzeitigem Abfall des respiratorischen Quotienten (36, 73, 139, 140, 141).

Die verstärkte Mobilisierung von FFS aus den Fettdepots beeinflusst den Substrat-Stoffwechsel verschiedener Organe. So wird in der Leber der größte Teil des Energiebedarfs für die beschleunigte Glukoneogenese durch das Mehrangebot an FFS gedeckt. Gleichzeitig bewirkt dieses Überangebot zusammen mit einer Erhöhung der Glukagonausschüttung eine Steigerung der hepatischen Ketogeneserate. Die Beschleunigung der hepatischen Glukoseneubildung ist jedoch nur möglich durch das gleichzeitige Zusammenspiel von vermehrtem Angebot an FFS, vermehrtem Angebot an glukoneogenetischen Präkursoren (in der Hauptsache Laktat und Alanin) und verstärkter hormoneller Stimulierung durch Katecholamine, Kortikoide und Glukagon (Übersicht bei 60, 110, 124). Dies wird bestätigt durch die Ergebnisse klinischer Studien bei Verbrennungspatienten und Patienten in der hyperdynamen Phase der Sepsis (79, 115, 126, 193, 195).

Bei unserem Patientengut fällt nun auf, daß im Gegensatz zu obigen Befunden die Konzentrationen der FFS und KK im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erniedrigt sind. Während der Glukose-Infusion fällt der arterielle Glyzerin-Spiegel, der unter diesen Umständen direkt mit der Lipolyserate des Gesamtorganismus korreliert (35, 36), in beiden Gruppen auf vergleichbare Werte. Die Abnahme der Lipolyserate zusammen mit den erniedrigten Konzentrationen der FFS ist bei den septischen Patienten überraschend angesichts der deutlich höheren Katecholamin- bzw. der geringeren Insulin-Konzentrationen. Diese Diskrepanz wurde zum ersten Mal von WILMORE (192) beschrieben und spricht für eine in diesem hormonellen Milieu unerwartete Einschränkung der Fettgewebslipolyse.

Als Ursache dafür können nach neueren Untersuchungen Veränderungen im "second-messenger-system" verantwortlich gemacht werden (55, 138). Durch die Dauer ihrer Erkrankung sind die Patienten über einen längeren Zeitraum sehr hohen Katecholamin-Spiegeln ausgesetzt, gleichzeitig sinken die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone (13, 99). Beides kann zu einer "down-regulation" der β -Rezeptoren im Fettgewebe führen (136, 152). Zusätzlich wird durch einen Mangel an Schilddrüsenhormonen die Aktivität der Adenylat-Zyklase eingeschränkt (121), ohne die antilipolytische Wirkung des Insulins jedoch zu behindern (46). Über den gleichen Mechanismus soll ein Mangel an Glukokortikoiden wirken (167). Auf der anderen Seite wird durch die Gegenwart von Endotoxinen die antilipolytische Wirkung des Insulins potenziert (171), verursacht vermutlich durch einen vermehrten Einstrom von Calcium in die Fettgewebszelle (88).

Somit scheint bei septischen Patienten mit MOV die Mobilisierung endogener Fettdepots eingeschränkt zu sein. Daraus ergeben sich wichtige Konsequenzen für den Intermediär- und Organ-Stoffwechsel. Ein verringertes Angebot von FFS an die Leber führt zu einem Substratmangel, wodurch die Leber wieder gezwungen wird, Glukose zur Energiedeckung heranzuziehen. Das Überwiegen der Glykolyse impliziert eine Abnahme der Glukoneogenese (32, 110). Dafür spricht

auch die Zunahme der arteriellen Laktat-Konzentration während der Glukose-Infusion bei den septischen Patienten, die, ähnlich wie beim Gesunden (186), auf eine Mehrproduktion von Laktat in der Leber zurückgehen dürfte, da die muskuläre Laktat-Produktion nicht zunimmt.

Eine Verringerung der Glukoneogeneserate ist ebenfalls zu erwarten durch das verringerte Angebot an Präkursoren (siehe später) und ferner durch Veränderungen im "second-messenger-system" - ähnlich wie im Fettgewebe - mit einer Abnahme der hepatischen β -Rezeptoren (72, 112). Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen den Rückgang der Glukoneogenese in der hypodynamen Phase der Sepsis (25, 62, 78, 122, 193).

Bei fortbestehendem peripheren Verbrauch ist somit eine gefährliche Störung der Glukosehomöostase zu erwarten. Eine klinische Einzelbeobachtung unterstreicht dies eindrucksvoll.

Patient B.M. wurde im Anschluß an die Untersuchungen (er gehörte nicht zur Glukose-Infusion-Gruppe) für weitere 24 Stunden nüchtern belassen, wobei mittels bed-side monitoring halb-stündlich der Blutzuckerspiegel gemessen wurde. Den Verlauf der arteriellen Glukose- und FFS-Konzentrationen zeigt Abb.9. Unter den vorliegenden klinischen Umständen ist der Organismus nicht mehr im Stande, durch die Mobilisierung und Verbrennung körpereigenen Fetts den Blutzuckerspiegel im Fasten aufrecht zu erhalten.

Eine weitere Auswirkung des verringerten Angebots an FFS ist auf die hepatische Ketogenese zu erwarten. So korreliert die KK-Produktion der Leber direkt mit dem arteriellen Angebot an FFS (131). Da das Verhältnis der arteriellen Spiegel von KK und FFS von 0,64 in der Kontrollgruppe auf 0,28 bei den septischen Patienten fällt, sind noch zusätzliche, die Ketogenese hemmende Mechanismen in dieser Phase der Sepsis zu diskutieren. Dazu zählen Veränderungen des hepatischen Karnitin-Stoffwechsels (143), eine verstärkte antiketogenetische Wirkung des Insulins (91, 180) und schließlich der Einfluß der niedrigen Schilddrüsenhormon-Spiegel (103) bzw. des Interleukin-1 (102). Dies alles könnte die sehr niedrigen Konzentrationen der KK bei den septischen Patienten erklären.

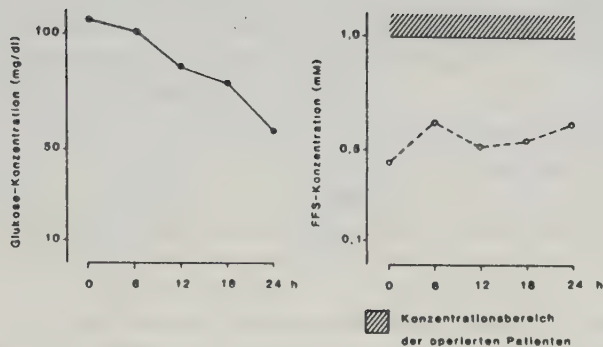


Abb. 9: Arterielle Konzentrationen von Glukose und freien Fettsäuren bei B.M. während einer 24-stündigen Nüchternperiode.

Die Skelettmuskulatur stellt mit einem Anteil von 40 - 45 % am Gesamtkörpergewicht das größte Organ des Menschen dar. Ihre Hauptaufgabe im Rahmen des Stoffwechsels besteht darin, die Aminosäure-homöostase im Zusammenspiel mit der Leber aufrecht zu erhalten. Als größter Eiweißspeicher des Organismus kann sie entsprechend den Bedürfnissen des Körpers Aminosäuren zur Eiweißsynthese und Glukose-neubildung bereitstellen. Dementsprechend wird - wahrscheinlich induziert durch Metabolite des Arachnidonsäure-Stoffwechsels - nach Operationen, Traumata und in der Sepsis eine deutliche Steigerung der Aminosäure-Abgabe des Skelettmuskels beobachtet. Sie entsteht durch eine Erhöhung des Eiweißumsatzes, wobei der Anstieg der Proteolyse den Anstieg der Proteinsynthese übertrifft. Hierbei fällt auf, daß die Abgabe des Alanins und in geringerem Ausmaß auch die des Glutamins ihren molaren Anteil am Muskeleiweiß bei weitem übersteigt. Dies beruht darauf, daß der größte Teil der muskulären Alanin- bzw. Glutamin-Produktion durch Transaminierung entsteht, wobei Stickstoffgruppen von den verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin auf Pyruvat bzw. Glutamat übertragen werden. Die Keto-Analoga dieser Aminosäuren stehen damit dem Muskel als oxidierbare Substrate zur Verfügung. Die muskuläre Alanin-Produktion kann somit als semi-quantitativer Parameter des Eiweißkatabolismus angesehen werden (15, 49, 71, 147).

Parallel zu den Veränderungen des Eiweiß-Stoffwechsels erfolgt nach Operation oder Trauma eine Umstellung des Substrat-Stoffwechsels. Entscheidend dafür ist die eingangs schon erwähnte Mobilisierung endogener Fettdepots. Dadurch wird das arterielle Angebot an FFS und KK gesteigert und die intramuskuläre Triglyzerid-Lipolyse - abzuschätzen an der Höhe der muskulären Glycerin-Produktion (82, 188) - nimmt zu (76). Durch den Abbau dieser Substrate ist mit einer Erhöhung des Azetyl-CoA-Spiegels in den intrazellulären Räumen zu rechnen, was - über die Hemmung der Aktivität der Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) - zu einer geringeren Pyruvat-Oxidation und damit zu einer erhöhten Laktat-Produktion führt (86, 189). Dies wird durch die von uns gefundene Korrelation zwischen muskulärer Glycerin-Produktion, also Lipolyserate, und muskulärer Laktat-Produktion bestätigt. Somit kann durch das vermehrte Recycling von Glukose als Laktat Glukose gespart werden (CORI-Zyklus).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung steigt schließlich auch die intrazelluläre Zitrat-Konzentration, wodurch die Aktivität der Phosphofruktokinase (PFK) - das Schlüsselenzym der Glykolyse - eingeschränkt wird (68, 69). Die Aktivitätsminderung der PFK wurde klinisch nachgewiesen (38, 105) und führt dazu, daß im Anschluß an die akute posttraumatische Phase praktisch keine Glukose mehr vom Skelettmuskel aufgenommen wird (29, 77). Bei gleichzeitig uneingeschränktem arteriellen Angebot an Glukose ist dieser Zustand als Insulinresistenz bekannt (29, 97).

Durch diese Mechanismen ist der Organismus in der Lage, nach Trauma oder Operation den gesteigerten Verbrauch der Mangelware Glukose auf die obligat Glukose utilisierenden Gewebe zu beschränken. Bei gleichzeitig erhöhter Glukoneogeneserate kann damit die Glukose-homöostase aufrecht erhalten werden.

Über Veränderungen des Substratstoffwechsels der Skelettmuskulatur bei septischen Patienten liegen bisher kaum Untersuchungen vor. Ergebnisse früherer Arbeiten (39, 41, 142) sind nicht repräsentativ für den Skelettmuskel, da sie mittels Katheterisierung der V.femoralis erhoben wurden. In diese Messungen gehen der Stoffwechsel der Haut und des Fettgewebes mit ein, der sich bei septischen Zustandsbildern beträchtlich verändern kann (51, 63, 100, 171).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß der Muskelstoffwechsel bei septischen Patienten im MOV deutliche Unterschiede zu den oben beschriebenen Verhältnissen aufweist. Entscheidend scheint dabei zum einen die Veränderung der arteriellen Substrat-Spiegel zu sein. Das stark erniedrigte Angebot an FFS und KK führt zu einer verringerten muskulären Aufnahme, da beide Substrate in Abhängigkeit von ihrer arteriellen Konzentration utillisiert werden (82, 183). Gleichzeitig geht die intramuskuläre Triglyzerid-Lipolyse - gemessen an Hand der Glyzerin-Produktion - zurück. Dadurch sinkt letztendlich der intrazelluläre Azetyl-CoA-Pool und in Umkehrung des oben gesagten wird die Hemmung der PFK und der PDH wieder aufgehoben. Damit kann zum einen wieder mehr Glukose vom Muskel aufgenommen werden (die Glukose-Utilisationsraten beider Kollektive zeigen keinen signifikanten Unterschied), zum anderen

wird jetzt aber auch der größte Teil der Glukose endoxidiert, was sich aus der um 75 % verringerten Laktat-Produktion ergibt. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch Befunde anderer Autoren, die unter ähnlichen Bedingungen fast normale Werte für die muskuläre PFK-Aktivität bzw. den intramuskulären Laktat-Gehalt fanden (19, 132).

Berücksichtigt man die niedrige Laktat-, Pyruvat- und Alanin-Produktion und die Tatsache, daß die muskuläre Glykogen-Synthese in dem aktuellen hormonellen Milieu keine Rolle spielen dürfte, so stehen 85 % der vom Skelettmuskel der septischen Patienten aufgenommenen Glukose zur aeroben Oxidation zur Verfügung. Vergleicht man diese Menge mit der gemessenen Sauerstoff-Aufnahme, so können 80 % des aufgenommenen Sauerstoffs durch Glukose-Oxidation verbraucht werden. Die fehlenden 20 % dürften durch die Oxidation von intramuskulärem Fett und/oder verzweigt-kettigen Aminosäuren gedeckt werden.

Durch die gesteigerte Pyruvat-Oxidation der septischen Patienten könnte auch die von uns gemessene erniedrigte Alanin-Abgabe des Skelettmuskels erklärt werden. Sie wird bei einem vergleichbaren Krankengut auch von anderen Autoren als Tendenz berichtet (57, 151). Da die Alanin-Produktion überwiegend durch intramuskuläre Transaminierung zustande kommt, kann durch einen Mangel des Stickstoffakzeptors Pyruvat, das ja jetzt verstärkt in den Zitrat-Zyklus eingeschleust wird, eine verringerte Alanin-Syntheserate entstehen. Eine Abnahme der Proteolyse ist angesichts der andauernden vermehrten Freisetzung anderer Aminosäuren wenig wahrscheinlich. Der freiwerdende Stickstoff dürfte vielmehr verstärkt auf Glutamat übertragen werden, das dann als Glutamin im Intestinum zu Alanin wird und somit für die Glukoneogenese zur Verfügung steht (169, 170).

Durch die verringerte muskuläre Laktat- und Alanin-Abgabe entsteht für die Leber ein Mangel an glukoneogenetischen Präkursoren, was neben anderen Einflüssen (siehe oben) die Glukoseneubildung reduzieren dürfte (25, 193). Somit wird durch den fortbestehenden Glukoseverbrauch des Skelettmuskels einerseits und durch die eingeschränkte Glukoneogenese

andererseits bei den septischen Patienten ein Zustand geschaffen, in dem die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels ohne gleichzeitige exogene Substratzufuhr gefährdet ist.

Einen weiteren interessanten Befund stellt der Rückgang der intramuskulären Triglyzerid-Lipolyse dar. Da letztere im Gegensatz zur Fettgewebslipolyse weniger gut Hormon-reguliert zu sein scheint (184), sind Änderungen in der Substratregulation anzunehmen.

Eine mögliche Erklärung stellen die Befunde von BORDER (26) und BLANC (24) dar, die bei einem entsprechenden Patientengut eine Erniedrigung des muskulären Karnitin-Gehalts fanden. Dadurch wäre der Transport von langkettigen Fettsäuren vom Zytosol ins Mitochondrium behindert, was zu einem Substratstau und durch Feed-back Wirkung zu einer Abnahme der Lipolyserate führen würde (54). Dafür spricht auch die von uns bei den septischen Patienten gemessene leichte Abgabe von FFS, die in diesem Sinn als Überproduktion bei gleichzeitiger Verwertungsstörung zu werten wäre. Trotz erniedrigter Lipolyserate findet sich aber auch bei den septischen Patienten die bereits vorher erwähnte Korrelation zwischen muskulärer Glycerin- und Laktat-Produktion, ein Zeichen dafür, daß die Mechanismen der PDH-Hemmung noch intakt zu sein scheinen - wenn auch bei deutlich höherem Aktivitätsniveau der PDH.

Während der Glukose-Infusion drehen sich die Bilanzen der FFS am Skelettmuskel der septischen Patienten um. Aus einer geringen Abgabe basal wird nun eine Aufnahme. Mit Hilfe der Kathetertechnik können wir aber nur Netto-Bilanzen am Skelettmuskel messen. Damit ist die Abgabe von FFS vor Glukose-Infusion Ausdruck dafür, daß die Produktion die Utilisation überschreitet. Nach 20 Minuten Glukose-Infusion ist es genau umgekehrt, nun übertrifft die Utilisation die Produktion deutlich. Dies alles ereignet sich allerdings bereits zu einem Zeitpunkt, als die arterielle Konzentration der FFS noch unverändert ist. Da die gesteigerte muskuläre Utilisation der FFS parallel zur gesteigerten Glukose-Aufnahme verläuft, liegt die Vermutung nahe, daß es über ein erhöhtes Angebot an Glycerin-3-Phosphat zu einer Stimulierung der muskulären Triglyzerid-Synthese gekommen ist, insbesondere, da die Veresterung von FFS in Triglyzeride vom Glukoseangebot abhängt (146).

Diese Befunde können zusammen mit der vorher beschriebenen möglichen Fettverwertungsstörung des Skelettmuskels Ergebnisse anderer Autoren bestätigen, die in diesem Stadium der Sepsis bei hyperkalorischer Ernährung mit Glukose eine Lipogenese beobachteten (73, 116). Dabei konnte die Zunahme der muskulären Fettdepots histologisch gesichert werden (34, 101).

Damit scheint nicht nur das verminderte arterielle Angebot, sondern auch eine in der Zelle selbst gelegene Verwertungsstörung für FFS die Oxidation von Fett im Skelettmuskel einzuschränken.

Nach Operation, Trauma und in der hyperdynamen Phase der Sepsis ist eine Zunahme des Energieumsatzes des Körpers zu beobachten, die mit dem Ausmaß der Verletzung korreliert (106). In der hypodynamen Phase zeichnet sich dann wieder eine Verringerung des Energieumsatzes ab (73, 165, 194), die von einer Einschränkung der peripheren Sauerstoff-Utilisation begleitet wird (56, 165). Der periphere Hypometabolismus war bisher nur unter Zuhilfenahme arterio-gemischtenvenöser Sauerstoffdifferenzen dokumentiert worden und wurde als kennzeichnend für eine Verschlechterung des klinischen Zustands angesehen (164, 165).

Mit unseren Untersuchungen läßt sich zeigen, daß ein reduzierter Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskulatur mit dafür verantwortlich ist. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv beträgt die muskuläre Sauerstoffaufnahme bei den septischen Patienten nur gut die Hälfte. Das vorher aufgezeigte verringerte arterielle Angebot an FFS und KK, die mögliche Fettverwertungsstörung und Untersuchungen anderer Autoren (27, 37) legen den Schluß nahe, daß der verminderte Energieumsatz des Skelettmuskels Folge eines peripheren Energiedefizits ist. Da die periphere Fettverwertung eingeschränkt zu sein scheint, versuchten wir mit einer hochdosierten Glukose-Infusion, die mit $0,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ an der oberen Grenze des im Rahmen der Infusionstherapie üblichen lag, diesen Hypometabolismus zu beeinflussen. Mit einer ähnlichen Dosierung konnten andere Autoren am Gesamtkörper septischer Patienten sowohl den Sauerstoffverbrauch (150) als auch die Glukose-Oxidationsrate

(196) erhöhen.

Während der Glukose-Infusion steigt die arterielle Glukose-Konzentration in beiden Kollektiven kontinuierlich und in etwa vergleichbar an. Entsprechend der Tatsache, daß das arterielle Angebot an Glukose eine wichtige Größe für die muskuläre Aufnahme darstellt (74), zeigen die operierten Patienten eine stetige Zunahme der Glukoseaufnahme. Gleichzeitig geht die Aufnahme von FFS und KK zurück, so daß man daraus schließen kann, daß Glukose andere Substrate ersetzt. Bei den septischen Patienten kommt es hingegen bereits nach 10 Minuten zu einer ungewöhnlich starken Zunahme der Glukose-Aufnahme. Anschließend fällt sie dann aber wieder auf Werte, die von den basalen nicht mehr signifikant verschieden sind, da einer der fünf untersuchten Patienten in seiner Glukose-Aufnahme wieder unter den Ausgangswert sinkt. Gleichzeitig bleiben die Umsatzraten der KK und des Glycerins unverändert.

Zur Erklärung dieser ausgeprägten Glukoseaufnahme sind mehrere Möglichkeiten zu diskutieren. So scheint ein vermehrter Einbau der Glukose in Triglyzeride vorzukommen, auch kann eine Glykogensynthese nicht ausgeschlossen werden. Beide Vorgänge dürften jedoch quantitativ keine sehr große Rolle spielen. Eine verstärkte anaerobe Glykolyse scheint ebenfalls nicht wahrscheinlich, da keine Zunahme der muskulären Laktat-Produktion zu beobachten ist. Somit bleibt aus Sicht des Stoffwechsels nur noch eine Steigerung der aeroben Glykolyse übrig. Überraschenderweise verändert sich aber während der ganzen Infusionszeit der geringe muskuläre Sauerstoffverbrauch nicht. Da bereits basal ca. 80 % des aufgenommenen Sauerstoffs auf Kosten der Glukose-Oxidation gehen, ist folglich eine ausgeprägte Zunahme der Glukose-Oxidation bei konstantem Sauerstoffverbrauch nicht möglich. Dies deckt sich mit Berichten in der Literatur (156).

Wie läßt sich die doch deutliche Steigerung der muskulären Glukose-Aufnahme bei den septischen Patienten dann erklären? Einen Hinweis gibt die Kinetik der Glukose-Aufnahme. Sie ähnelt einer Kinetik, die man erwarten würde, wenn hauptsächlich ein Pool aufgefüllt wird. Nachdem dies stattgefunden hat, fällt die Aufnahme wieder auf Werte, die den echten Umsatzraten entsprechen. Die Existenz eines solchen Pools wird durch frühere Arbeiten

belegt, die eine deutliche Zunahme des extrazellulären Wassers im Muskelgewebe septischer Patienten zeigen konnten (20, 104). Somit dürfte die sehr hohe Glukose-Aufnahme nach 10 Minuten Glukose-Infusion hauptsächlich Folge der vermehrten Aufnahme durch den vergrößerten 3.Raum sein.

Da es uns nicht gelang, durch die Glukose-Infusion den Sauerstoffverbrauch des Skelettmuskels zu steigern, ist ein Energiedefizit als Ursache des peripheren Hypometabolismus wohl unwahrscheinlich. Dies wird unterstützt durch Befunde anderer Autoren, die sowohl von einer Zunahme des intrazellulären Angebots an verzweigt-kettigen Aminosäuren (9, 154) als auch an Fettdepots (34, 101) berichten. Somit müssen andere Mechanismen für diesen Zustand verantwortlich sein.

Als mögliche weitere Ursache für einen reduzierten Energieumsatz kommt eine Unterversorgung an Sauerstoff in Frage (157). Da der arterielle Sauerstoffpartialdruck und der mittlere arterielle Blutdruck in beiden untersuchten Gruppen vergleichbar sind, scheidet ein Sauerstoffmangel auf Grund von Störungen in der Makrozirkulation - etwa wie beim hämorrhagischen Schock - aus. Dies wird unterstrichen durch die erhöhte Vorderarmdurchblutung bei den septischen Patienten, für die vermutlich verschiedene lokale oder systemische Mediatoren verantwortlich sind, deren relative Bedeutung noch unklar ist (85, 153, 166, 178). Die Durchblutungssteigerung geht sowohl auf Kosten der Muskulatur (64) als auch der Haut (81).

Um den Funktionszustand der Mikrozirkulation zu untersuchen, versuchten wir, am Unterarm eine reaktive Hyperämie (RH) auszulösen. Die RH beruht auf das Zusammenwirken verschiedener vaskulärer Regulationsmechanismen, die metabolische, muskuläre und physikalische Prozesse beinhalten (108, 113). Vor allem nach längerer Unterbrechung der arteriellen Strombahn - wie von uns durchgeführt - scheint jedoch das Kalikrein-Kinin-Prostaglandin-System maßgeblich am Zustandekommen der RH beteiligt zu sein (3, 33, 98). Hierbei kommt es durch Ischämie-bedingte Abbauprodukte der Zelle zur Aktivierung einer Enzymkaskade an den Membranen der Endothelzellen bzw. Zellen der glatten Muskulatur, woraus schließlich

eine vermehrte Freisetzung von Prostazyklin resultiert (30,53). Nach Freigabe der Zirkulation nimmt so die Zahl der durchströmten Kapillaren zu (181), wobei das Muskelgefäßbett den größten Anteil an der RH besitzt (111).

Unsere Ergebnisse zeigen nun, daß zum Untersuchungszeitpunkt operierte wie septische Patienten zu einer in etwa vergleichbaren RH fähig sind. Das bedeutet, daß auch noch in der hypodynamen Phase der Sepsis - eine suffiziente Makrozirkulation vorausgesetzt - oben erwähnte Regulationsmechanismen der Mikrozirkulation intakt zu sein scheinen. Zusammen mit Befunden anderer Autoren, die bei einem vergleichbaren Patientengut keine Linksverschiebung der muskulären pO_2 -Histogramme feststellen konnten (119), spricht dies nicht dafür, daß die Sauerstoffversorgung des Muskels durch Störungen in der Mikrozirkulation limitiert ist.

Dies ändert sich aber im weiteren Verlauf der Erkrankung. Wie die Verlaufsstudie zeigt, kann bei den nicht überlebenden septischen Patienten im Mittel vier Tage vor dem Tod keine RH mehr ausgelöst werden. Unter diesen Bedingungen ist nun - trotz noch funktionierender Makrozirkulation - eine Minderperfusion mit daraus resultierendem Sauerstoffmangel denkbar, was auch tierexperimentell mittels erniedrigter O_2 - Gewebsdrucke gezeigt werden konnte (65, 66). Mögliche Ursache für diese Störung sind ein Abfall der Kininogenspiegel durch unspezifische Proteolyse (123, 168), ein Überhandnehmen der Thromboxan- B_2 Produktion (155) und schließlich, als Folge dieser Veränderungen, eine latente Mikroembolisation (157, 159).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bei unseren septischen Patienten am Untersuchungszeitpunkt sowohl ein muskulärer Sauerstoff- wie auch Substratmangel als Ursache des peripheren Hypometabolismus ziemlich sicher ausscheiden. Die beobachtete eingeschränkte Sauerstoffverwertung muß demnach Folge von interzellulären Störungen der Substrat-oxidation sein.

Als Ursache können eine ganze Reihe von Befunden diskutiert werden. So weiß man, daß die von uns und anderen beschriebenen niedrigen Konzentrationen der Schilddrüsenhormone (13,99) den Substratumsatz

wie auch den Sauerstoffverbrauch des Skelettmuskels reduzieren (177). Die lang anhaltende Immobilisierung von Patienten (bei uns im Mittel 19 Tage) zusammen mit dem durch die septische Enzephalopathie reduzierten neuronalen Tonus führen zu ähnlichen Effekten (148, 149). Schließlich ist auch der bereits erwähnte muskuläre Karnitin-Mangel (24,26) in der Lage, über einen Anstieg der langkettigen Fettsäure- Azetyl-CoA-Ester den mitochondrialen ADP/ATP Carrier zu blockieren und somit ebenfalls die Sauerstoffverwertung einzuschränken (21, 94). Direkte Effekte des Endotoxins auf die zelluläre Atmung werden in neuerer Zeit wieder bestritten (70, 128). Welche Rolle die einzelnen Mechanismen im Hinblick auf die Entstehung des muskulären Hypometabolismus tatsächlich spielen, ist jedoch bisher nicht bekannt.

Bei den von uns untersuchten septischen Patienten im MOV war das arterielle Angebot an FFS und KK deutlich vermindert. Die primäre Ursache dafür dürfte in einer Störung der Fettgewebslipolyse zu suchen sein. Diese Störung hat für den Substratstoffwechsel des Patienten weitreichende Konsequenzen. Für die Leber dürfte die mangelnde Versorgung mit FFS eine Abnahme der Glukoneogeneserate bedeuten. Am Skelettmuskel wird - noch zusätzlich begünstigt durch die Verringerung der intramuskulären Lipolyse - die Glukoseaufnahme und -oxidation durch die Aktivierung der Enzyme PFK und PDH ebenfalls wieder beschleunigt. Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht zwischen peripherem Glukoseverbrauch und zentraler Glukosesynthese mit Auswirkungen auf die Glukosehomöostase.

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieses Zustands spielt wahrscheinlich das hormonelle Milieu, insbesondere die Katecholamine. Nach der Stimulierung des Stoffwechsels und des Kreislaufs in der Akutphase läßt die Wirkung bei länger anhaltendem Streßzustand allmählich wieder nach. Hier sei als Beispiel die Abnahme der β -Rezeptoren an Fettgewebe, Leber, aber auch am Herzen genannt (14, 72, 136). Das parallel dazu erfolgende Absinken der Schilddrüsenhormone dürfte diese Entwicklung noch begünstigen. Länge und Schwere der Krankheit führen letztendlich zum Nachlassen der Hormonwirkung mit den entsprechenden Folgen für den Organismus.

Unter diesem Gesichtspunkt muß der eingeschränkte Energieumsatz des Skelettmuskels betrachtet werden. Teleologisch gesehen erscheint unter den oben beschriebenen Umständen eine Reduktion des muskulären Energieverbrauchs verständlich. Da außer Glukose keine anderen endogenen Substrate verfügbar sind und die Glukoseneuproduktion eingeschränkt ist, erscheint der muskuläre Hypometabolismus sinnvoll.

Aus den vorliegenden Befunden ergeben sich Konsequenzen für die parenterale Ernährung von septischen Patienten im MOV. Die kontinuierliche Infusion von Glukose ist unter diesen Umständen unerläßlich, da die Regulation der Glukosehomöostase gestört ist. Die infundierte Menge sollte jedoch die tägliche hepatische Glukoseproduktionsrate von 150 - 200 g nicht überschreiten, damit schädliche Nebenwirkungen auf Leber- und Lungenfunktion (150) oder, wie von uns gezeigt, auf die Muskulatur vermieden werden. Die parallele Infusion von Fett ist in der hyperdynamen Phase der Sepsis nach Meinung mehrerer Autoren indiziert (8, 139, 140). Angesichts der zunehmend geringeren Mobilisierung endogener Fettdepots im weiteren Verlauf der Erkrankung scheint die Gabe von Fett sinnvoll. Allerdings ist eine engmaschige Kontrolle der Triglyzerid-Spiegel zu empfehlen, um eine beginnende Fettverwertungsstörung frühzeitig erkennen zu können. Nach neueren Untersuchungen scheint ein Versuch mit mittelkettigen Triglyzerid-Emulsionen interessant, da diese nicht auf den Karnitin-Carrier angewiesen sind (10, 120).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stoffwechsel von septischen Patienten mit MOV zu untersuchen und neben den Messungen von Hormon- und Substrat-Spiegeln im Blut Substratbilanzen der Skelettmuskulatur vorzulegen. Obwohl der Substrat-Stoffwechsel unter den verschiedensten Bedingungen am Menschen studiert wurde, liegen Untersuchungen in einer derartigen Situation bisher nicht vor. Außerdem sollte mit Hilfe der Substratbilanzen der Einfluß einer Glukose-Infusion auf die Regulation des Substrat-Stoffwechsels untersucht werden. Zusätzlich wurde versucht, durch Provokation einer reaktiven Hyperämie im Rahmen einer Verlaufsstudie eine Aussage zur Mikrozirkulation zu machen.

Der Substrat-Stoffwechsel des Skelettmuskels wurde durch Messung der arteriellen und tief-venösen Konzentrationen der Substrate sowie der Unterarmdurchblutung erfaßt. An Substraten wurden Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin, Glyzerin, freie Fettsäuren, β -Hydroxybutyrat, Azetoazetat sowie die Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Insulin bestimmt. Die an acht septischen Patienten erhobenen Daten wurden mit jenen eines Kontrollkollektivs von 14 Patienten drei Stunden nach elektiven Oberbaucheingriffen verglichen, die nach Alter, Größe und Gewicht ähnlich waren.

An Hand der muskulären Aufnahme von Glukose sowie der Abgabe von Laktat, Pyruvat und Alanin konnte die Oxidationsrate für Glukose kalkuliert werden. Die Glyzerin-Abgabe konnte als semi-quantitativer Parameter der muskulären Lipolyse benutzt werden.

Trotz der deutlich erhöhten Konzentrationen der Katecholamine und der erniedrigten Insulinspiegel war bei den septischen Patienten die Mobilisation der körpereigenen Fettdepots eingeschränkt, was zu einem Abfall der arteriellen Konzentrationen von freien Fettsäuren und Ketonkörpern führte. Gleichzeitig dazu fand sich eine Reduzierung der Intramuskulären Lipolyse und Fettverwertung, wohl bedingt durch einen Abfall des Karnitins im Skelettmuskel. Beide Störungen führten zu einer Veränderung der muskulären Substratverwertung, die sich in einer uneingeschränkten Glukose-Aufnahme bei gleichzeitig erhöhter Glukose-Oxidationsrate und damit geringerer Laktat-Produktion äußerte.

Dies wurde mit der aus der Grundlagenforschung bekannten Aktivierung der Phosphofruktokinase - und Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität bei verminderter Oxidation von freien Fettsäuren und Ketonkörpern erklärt. Die verringerte Alanin-Produktion konnte auf eine gesteigerte Pyruvat-Oxidation zurückgeführt werden, da Pyruvat als Stickstoff-akzeptor bei der Transaminierung dient. Dies relativiert die Aussagekraft der Alanin-Produktion als semi-quantitativer Parameter der muskulären Proteolyse unter diesen Bedingungen.

Die Infusion von Glukose ($0,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$) hatte nur eine verzögerte und geringere Insulinantwort zur Folge. Während Glukose bei den operierten Patienten am Skelettmuskel andere Substrate zu ersetzen schien, kam es bei den septischen Patienten nur zu einem kurzfristigen Anstieg der Glukose-Aufnahme, die dann wieder auf Werte fiel, die von den Ausgangswerten nicht mehr signifikant verschieden waren. Dies wurde durch eine gesteigerte Aufnahme in den vergrößerten 3. Raum erklärt, da die Stoffwechselwege der aeroben und anaeroben Glykolyse wegen des nicht zunehmenden Sauerstoffverbrauchs (Glukose deckte basal bereits 80 % des muskulären Energieverbrauchs) bzw. wegen der nicht gesteigerten Laktat-Produktion ausschieden.

Gleichzeitig fanden sich Veränderungen im Fettstoffwechsel des Skelettmuskels. Trotz unverändertem arteriellen Angebot an freien Fettsäuren wurde aus der basalen Abgabe von freien Fettsäuren unter Glukose-Infusion eine Aufnahme. Dies wurde auf eine beschleunigte intramuskuläre Triglyzerid-Synthese zurückgeführt, bedingt durch das Mehrangebot an α -Glyzerophosphat.

Einen wichtigen Befund stellte die Dokumentation des peripheren Hypometabolismus bei diesem Patientengut dar. Da dieser durch die hochdosierte Glukose-Infusion nicht beeinflußt werden konnte, war ein in der Literatur diskutierter peripherer Energiemangel als mögliche Ursache auszuschließen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte bei allen septischen Patienten eine reaktive Hyperämie am Unterarm hervorgerufen werden. Da diese Regulationsmechanismen der Mikrozirkulation intakt waren, erschien ein Mangel an Sauerstoff durch Störungen in der Mikrozirkulation - bei

gleichzeitig suffizienter Makrozirkulation - als Ursache des reduzierten muskulären Sauerstoffverbrauchs ebenfalls unwahrscheinlich. Daß sich dies aber im weiteren Verlauf der Erkrankung änderte, konnte durch das Verschwinden der reaktiven Hyperämie präfinal gezeigt werden.

Damit blieben zur Erklärung des muskulären Hypometabolismus nur noch intrazelluläre Störungen der Substratverwertung übrig. Als Ursachen wurden niedrige Konzentrationen der Schilddrüsenhormone, die langanhaltende Immobilisierung unserer Patienten und der Karnitin-Mangel im Skelettmuskel diskutiert.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß trotz maximaler Aktivierung des adrenergen Systems der Organismus nicht mehr in der Lage ist, seinen Energiebedarf von sich aus zu decken. Die Mobilisierung und Verwertung körpereigenen Fetts ist eingeschränkt. Damit nimmt durch den Abfall der endogenen Substratspiegel in den Organen, die zuvor von der Oxidation von freien Fettsäuren und Ketonkörpern lebten, wie z.B. der Skelettmuskel, die Glukose-Oxidation zu.

Bei gleichzeitig reduzierter Glukoneogenese entsteht so ein Ungleichgewicht zwischen peripherem Glukoseverbrauch und zentraler Glukose-Synthese mit Gefährdung der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Damit wird in dieser Situation die Zufuhr von Glukose im Rahmen der parenteralen Ernährung unabdingbar. Wie die Befunde am Skelettmuskel allerdings zeigen, können bei einem Überangebot unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. eine muskuläre Lipogenese auftreten.

Damit widersprechen die vorliegenden Ergebnisse den Befunden, die bei Patienten in der hyperdynamen Phase der Sepsis erhoben wurden und die die dominierende Rolle der Fettverbrennung unter diesen Umständen betonen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die parenterale Ernährung dem jeweiligen Stadium der Sepsis anzupassen.

7. ANHANG

Tabellen

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Tab. 1: a) Klinische Daten der septischen Patienten mit MOV

Patient	Primärdiagnose und Operationsverfahren	Sepsisursache	Zeitraum (Tage)		
			a)	b)	c)
1. P.J.	Magenkarzinom, Gastrektomie, Splenektomie	Peritonitis	22		16
2. J.H.	Ovarialkarzinom, Ovarektomie	Peritonitis	17	49	
3. B.W.	Polytrauma, Laparotomie, Splenektomie	Peritonitis	10	14	
4. G.K.	Aspergillom, Lobektomie	Pneumonie	37		10
5. S.M.	Stenose der Art. carotis, Thrombendarteriektomie	Weichteilabszess	3		27
6. B.M.	Magenkarzinom, Gastrektomie	Abszess im Abdomen	56		5
7. E.W.	Pankreatitis, Nekrosenausräumung	Peritonitis	9		10
8. P.R.	Pankreatitis, Nekrosenausräumung	Peritonitis	3	11	

a) Von der Verlegung auf die Intensivstation bis zum Untersuchungstag

b) Vom Untersuchungstag bis zur Entlassung von der Intensivstation

c) Vom Untersuchungstag bis Zeitpunkt des Todes

Tab. 1: b) Alter, Gewicht und laborchemische Untersuchungen der septischen Patienten mit MOY
(Mittelwerte $\pm$ SEM)

Alter (Jahr)	Gewicht (kg)	Hb (g/dl)	Hk (%)	Quick (%)	PTT (sec)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GLDH (U/l)	ChE (U/l)	Bili (mg/dl)	Krea (mg/dl)	GEW (g/l)
52,9	78,2	11,8	35,4	63,5	41,1	18,6	21,0	21,0	1843	2,6	1,0	5,4
$\pm 4,6$	$\pm 2,1$	$\pm 0,3$	$\pm 1,2$	$\pm 4,2$	$\pm 2,7$	$\pm 4,8$	$\pm 4,6$	$\pm 5,3$	± 267	$\pm 1,4$	$\pm 0,2$	$\pm 0,3$

Tab. 2 : Allgemeine "Sepsiskriterien" der untersuchten Patienten und Art des Organversagens

Patient	Temperatur (°C)	Leukozyten (c/μl)	Bakteriämie	Thrombozyten (c/μl)	Lunge	Niere	Herz/Kreislauf
1. P.J.	38,8	18.600	+	118.000	künstliche Beatmung	-	Dopamin
2. J.H.	38,9	19.900	-	101.000	künstliche Beatmung	Hämodialyse	-
3. B.W.	38,5	16.100	-	122.000	künstliche Beatmung	Hämodialyse	-
4. G.K.	39,1	16.600	+	125.000	künstliche Beatmung	-	Dopamin Dobutamin
5. S.M.	38,5	20.500	-	119.000	künstliche Beatmung	-	Dopamin
6. B.M.	39,2	22.800	+	51.000	künstliche Beatmung	Hämodialyse	Dopamin Dobutamin
7. E.W.	39,1	18.200	+	89.000	künstliche Beatmung	-	Dopamin
8. P.R.	38,6	24.900	-	95.000	künstliche Beatmung	-	Dopamin

Tab. 3: Arterielle Hormon-Konzentrationen der elektiv operierten (K/n=14) und der septischen Patienten (S/n=8)

	Insulin (μ U/ml)	Adrenalin (pg/ml)	Noradrenalin (pg/ml)
K	25,7 $\pm$ 4,0	183 $\pm$ 23	465 $\pm$ 68
S	17,2 $\pm$ 4,3 §	501 $\pm$ 261 §	970 $\pm$ 220 §

Mittelwerte $\pm$ SEM

Tab. 4: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (P_{aO_2}), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Vorderarmdurchblutung und Vorderarmwiderstand in Ruhe (RBF, FR_R), bzw. nach Ischämie (POBF, FR_{PO}) und Flow-Quotient (FQ)

	K	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
P _a O ₂ (mmHg)	85.5 ± 5.7	80.0 ± 3.4	81.3 ± 3.3	68.9 ± 10.8	82.2 ± 4.5	85.3 ± 2.0
MAP (mmHg)	93.8 ± 3.1	98.5 ± 7.1	84.3 ± 9.3	58.4 ± 6.0**§	94.2 ± 7.2	89.2 ± 4.2
RBF (ml/100g • min)	3.1 ± 0.1	4.8 ± 0.9§	6.4 ± 1.3**§	3.0 ± 0.3	4.2 ± 1.7	3.7 ± 1.3
POBF (ml/100g • min)	17.3 ± 1.4*	13.9 ± 2.1*	6.7 ± 1.3**§	3.7 ± 0.7**§	6.6 ± 2.1	20.7 ± 3.7
FQ	5.6 ± 0.3	2.5 ± 0.4§	1.1 ± 0.0**§	1.2 ± 0.1**§	1.7 ± 0.2	6.8 ± 3.4
FR _R (dyn • g•sec/cm ⁻⁵)	2422 ± 278	1558 ± 280§	1183 ± 96**§	1798 ± 256§	2070 ± 488	2998 ± 679
FR _{PO} (dyn • g•sec/cm ⁻⁵)	432 ± 64*	567 ± 88*	1110 ± 160**§	1534 ± 232**§	1231 ± 280	360 ± 64

Mittelwerte ± SEM

- K : operierte Patienten (n=14) am Untersuchungstag
- S₀ : septische Patienten (n= 8) am Untersuchungstag, 19±4 Tage nach Verlegung auf die Intensivstation
- S₁ : nicht überlebende septische Patienten (n=5), 29±3 Tage nach Verlegung auf die Intensivstation, 4±2 Tage vor dem Tod
- S₂ : nicht überlebende septische Patienten (n=5), 33±3 Tage nach Verlegung auf die Intensivstation, ein Tag vor dem Tod
- S₃ : überlebende septische Patienten (n=2), an dem Tag, an dem zum ersten Mal eine Einschränkung der reaktiven Hypoämie beobachtet wurde, 27±5 Tage nach Verlegung auf die Intensivstation
- S₄ : überlebende septische Patienten (n=2), einen Tag vor Verlegung auf die Normalstation
- *) : sign. Unterschied zwischen Ruhe und nach Ischämie (p<0,05, verbundener t-Test)
- ***) : sign. Unterschied zwischen S₀ und S₁ bzw. S₂ (p < 0,05, unverbundener t-Test)
- §) : sign. Unterschied zwischen operierten und septischen Patienten (p < 0,05, unverbundener t-Test)

Tab. 5 · Arterielle Konzentrationen und Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur postoperativ (K/n=14) und bei septischen Patienten (S/n=8)

		A (mM)	AVD ($\mu\text{mol}/100\text{ ml}$)	U/P ($\mu\text{mol}/100\text{g}\cdot\text{min}$)
Glukose	K	$6,32 \pm 0,23$	$40,9 \pm 5,9$	$1,18 \pm 0,17$
	S	$6,43 \pm 0,65$	$14,0 \pm 7,3\%$	$0,71 \pm 0,25$
Laktat	K	$0,69 \pm 0,08$	$-35,5 \pm 4,6$	$-1,03 \pm 0,14$
	S	$0,69 \pm 0,13$	$-5,9 \pm 2,0\%$	$-0,26 \pm 0,08\%$
Pyruvat	K	$0,06 \pm 0,01$	$-1,3 \pm 0,13$	$-0,04 \pm 0,01$
	S	$0,06 \pm 0,07$	$-0,2 \pm 0,17\%$	$-0,01 \pm 0,01\%$
Alanin	K	$0,16 \pm 0,01$	$-6,3 \pm 0,7$	$-0,18 \pm 0,02$
	S	$0,12 \pm 0,02\%$	$-2,3 \pm 0,8\%$	$-0,09 \pm 0,04\%$
Glyzerin	K	$0,16 \pm 0,01$	$-2,7 \pm 1,0$	$-0,08 \pm 0,03$
	S	$0,11 \pm 0,03$	$-0,3 \pm 0,2\%$	$-0,03 \pm 0,01\%$
FFS	K	$1,18 \pm 0,11$	$5,9 \pm 4,4$	$0,18 \pm 0,13$
	S	$0,43 \pm 0,10\%$	$-1,2 \pm 2,8\%$	$-0,03 \pm 0,14\%$
β -HOB	K	$0,54 \pm 0,08$	$8,2 \pm 1,9$	$0,24 \pm 0,06$
	S	$0,09 \pm 0,02\%$	$1,2 \pm 0,4\%$	$0,05 \pm 0,02\%$
AzAz	K	$0,21 \pm 0,05$	$7,4 \pm 1,6$	$0,21 \pm 0,05$
	S	$0,03 \pm 0,01\%$	$0,5 \pm 0,1\%$	$0,03 \pm 0,01\%$
Sauerstoff ^{a)}	K	$15,9 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,4$	$0,19 \pm 0,01$
	S	$14,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5\%$	$0,10 \pm 0,02\%$

Mittelwerte $\pm$ SEM

a) Vol %

Tab. 6 : Arterielle Substrat-Konzentrationen ($\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$) und Insulin-Konzentrationen ($\mu\text{U}/\text{ml}$) - Einfluß einer Glukose-Infusion - postoperativ (K/n=5) und bei septischen Patienten (S/n=5)

		A	B	C	D
Glukose	K	661,5 $\pm$ 42,8	967,4 $\pm$ 43,1*	1130,8 $\pm$ 41,1*	1301,4 $\pm$ 58,4*
	S	694,8 $\pm$ 108,9	917,4 $\pm$ 79,3*	1068,8 $\pm$ 113,5*	1151,2 $\pm$ 111,1*
Laktat	K	96,2 $\pm$ 21,7	96,5 $\pm$ 21,5	97,7 $\pm$ 22,9	100,7 $\pm$ 22,6
	S	76,5 $\pm$ 16,0	80,0 $\pm$ 15,2	89,7 $\pm$ 16,1*	102,2 $\pm$ 17,1*
Pyruvat	K	-	-	-	-
	S	5,4 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,6
Glyzerin	K	16,8 $\pm$ 0,9	14,5 $\pm$ 0,7	11,9 $\pm$ 0,7*	9,9 $\pm$ 0,8*
	S	11,2 $\pm$ 3,6	12,1 $\pm$ 4,6	11,5 $\pm$ 3,9	9,5 $\pm$ 3,3*
FFS	K	102,2 $\pm$ 15,5§	92,2 $\pm$ 8,6§	63,7 $\pm$ 5,9*	40,1 $\pm$ 10,7*
	S	48,3 $\pm$ 28,7	40,6 $\pm$ 12,3	43,2 $\pm$ 15,2	35,9 $\pm$ 35,5*
β -HOB	K	57,0 $\pm$ 10,8§	51,4 $\pm$ 10,8§	44,0 $\pm$ 10,0§	29,5 $\pm$ 6,7§*
	S	10,7 $\pm$ 7,2	11,7 $\pm$ 3,0	11,9 $\pm$ 3,2	11,8 $\pm$ 3,3
AzAz	K	13,6 $\pm$ 3,8§	14,2 $\pm$ 4,1§	11,4 $\pm$ 3,6§	7,6 $\pm$ 4,1*
	S	3,8 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 1,5	4,7 $\pm$ 2,3	4,7 $\pm$ 2,3
Sauerstoff ^{a)}	K	15,9 $\pm$ 0,4	15,7 $\pm$ 0,4	15,6 $\pm$ 0,3	15,8 $\pm$ 0,3
	S	14,7 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,2	14,8 $\pm$ 0,3
Insulin	K	33,0 $\pm$ 4,5§		66,8 $\pm$ 13,9§*	67,2 $\pm$ 13,7§*
	S	13,5 $\pm$ 3,1		18,8 $\pm$ 4,4*	32,1 $\pm$ 7,9*

A: vor Infusionsbeginn

B: 10 Min.,

C: 20 Min.,

D: 40 Min. nach Infusionsbeginn

a) in Vol %

Mittelwerte $\pm$ SEM

Tab. 7 : Substrat-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur (AVD: $\mu\text{mol}/100\text{ml}$),

U/P: $\mu\text{mol}/100\text{ g}\cdot\text{min}$) und Ruhe-Vorderarmdurchblutung (RBF: $\text{ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$) -
Einfluß einer Glukose-Infusion postoperativ (K/n=5) und bei septischen
Patienten (S/n=5)

		A	B	C	D
RBF	K	3,0 $\pm$ 0,1§		2,9 $\pm$ 0,1§	
	S	5,4 $\pm$ 1,0		5,6 $\pm$ 1,4	
Glukose					
AVD	K	40,9 $\pm$ 6,0§	62,2 $\pm$ 31,1	82,6 $\pm$ 29,0*	109,2 $\pm$ 18,5*
	S	16,8 $\pm$ 5,2	103,6 $\pm$ 16,1*	64,6 $\pm$ 21,6	57,0 $\pm$ 13,4
U	K	1,18 $\pm$ 0,21	1,71 $\pm$ 0,81§	2,30 $\pm$ 0,78*	2,99 $\pm$ 0,53*
	S	0,97 $\pm$ 0,28	6,23 $\pm$ 1,59*	4,48 $\pm$ 2,34	3,56 $\pm$ 1,33
‰E	K	6,1 $\pm$ 0,7§	6,0 $\pm$ 2,8§	7,1 $\pm$ 2,3	8,5 $\pm$ 1,7
	S	2,8 $\pm$ 1,0	11,2 $\pm$ 1,3*	6,2 $\pm$ 1,9	4,9 $\pm$ 0,9
Laktat					
AVD	K	-30,0 $\pm$ 8,2§	-25,7 $\pm$ 5,3§	-23,9 $\pm$ 5,4§	-20,3 $\pm$ 5,5§
	S	- 5,7 $\pm$ 1,8	- 5,5 $\pm$ 2,8	- 2,1 $\pm$ 1,3	- 0,4 $\pm$ 0,8*
P	K	- 0,85 $\pm$ 0,24§	-0,73 $\pm$ 0,16	-0,68 $\pm$ 0,18§	-0,55 $\pm$ 0,16§
	S	- 0,37 $\pm$ 0,18	-0,37 $\pm$ 0,22	-0,11 $\pm$ 0,05	-0,03 $\pm$ 0,03*
Pyruvat					
AVD	K	-	-	-	-
	S	- 0,2 $\pm$ 0,4	-0,5 $\pm$ 0,9	-0,1 $\pm$ 0,7	0,5 $\pm$ 0,8
U/P	K	-	-	-	-
	S	0,0 $\pm$ 0,02	-0,04 $\pm$ 0,06	-0,02 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,06
Glyzerin					
AVD	K	- 2,7 $\pm$ 1,0§	-1,0 $\pm$ 0,5*	-1,0 $\pm$ 0,5*	-1,7 $\pm$ 1,3*
	S	- 0,6 $\pm$ 0,3	-0,4 $\pm$ 0,7	-0,4 $\pm$ 0,6	-0,3 $\pm$ 1,1
P	K	-0,07 $\pm$ 0,03§	-0,03 $\pm$ 0,02*	-0,03 $\pm$ 0,01*	-0,05 $\pm$ 0,04*
	S	-0,02 $\pm$ 0,01	-0,02 $\pm$ 0,04	-0,01 $\pm$ 0,03	-0,01 $\pm$ 0,02
FFS					
AVD	K	6,9 $\pm$ 6,8§	1,6 $\pm$ 7,5	1,0 $\pm$ 4,3*	0,7 $\pm$ 11,1*
	S	-3,6 $\pm$ 3,6	2,3 $\pm$ 3,4	8,1 $\pm$ 7,3*	2,1 $\pm$ 3,3

Fortsetzung Tab. 7 :

U/P	K	0,23 $\pm$ 0,20§	0,08 $\pm$ 0,20	0,03 $\pm$ 0,13*	0,05 $\pm$ 0,31*
	S	-0,23 $\pm$ 0,17	0,30 $\pm$ 0,31	0,95 $\pm$ 0,92*	0,32 $\pm$ 0,36
B-HOB					
AVD	K	7,6 $\pm$ 2,6§	2,3 $\pm$ 4,6	-2,5 $\pm$ 4,3*	-0,9 $\pm$ 1,1*
	S	1,5 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,6
U/P	K	0,21 $\pm$ 0,06§	0,06 $\pm$ 0,13	-0,08 $\pm$ 0,13*	-0,02 $\pm$ 0,03*
	S	0,08 $\pm$ 0,03	0,06 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,03
Az Az					
AVD	K	3,5 $\pm$ 2,1	4,4 $\pm$ 2,6	1,7 $\pm$ 1,3	1,1 $\pm$ 0,6*
	S	0,3 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1
U	K	0,10 $\pm$ 0,07	0,13 $\pm$ 0,08	0,05 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,02 *
	S	0,02 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,03	0,01 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01
Sauerstoff a)					
AVD	K	6,1 $\pm$ 0,3§	6,1 $\pm$ 0,2§	6,2 $\pm$ 0,3§	6,3 $\pm$ 0,2§
	S	2,7 $\pm$ 1,0	1,9 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 0,9
U	K	0,17 $\pm$ 0,01§	0,17 $\pm$ 0,02§	0,18 $\pm$ 0,01§	0,17 $\pm$ 0,02§
	S	0,12 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02

A: vor Infusionsbeginn

B: 10 Min.,

C: 20 Min.,

D: 40 Min. nach Infusionsbeginn

a) in Vol %

Mittelwerte $\pm$ SEM

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abumrad, N.
The effect of leucine infusion on substrate flux across the human forearm
J Surg Res 32: 453 (1982)
- 2) Alberti, K.G.M., G.F.Batstone, K.J.Forster et al
Relative role of various hormones in mediating the metabolic response to injury
JPEN 4: 141 (1980)
- 3) Alexander, R.W., K.M. Kent, I.J.Pisano
Regulation of postocclusive hyperemia by endogenously synthesized prostaglandins in the dog heart
J Clin Invest 55: 1174 (1975)
- 4) Andres, R., K.L. Zierler, H.M.Andersen et al
Measurement of blood flow and volume in the forearm of man with notes on the theory of indicator dilution and on intravascular injection
J Clin Invest 33: 482 (1954)
- 5) Andres, R., G. Cader, K.L. Zierler
The quantitatively minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. Measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm
J Clin Invest 35: 671 (1956)
- 6) Aoki, T.
Leucine meal increases glutamine and total N-release from forearm muscle
J Clin Invest 68: 1522 (1981)
- 7) Asher, E.F., R.N. Garrison, D.J. Ratcliffe
Endotoxin, cellular function and nutrient blood flow.
Arch Surg 118: 441 (1983)
- 8) Askanazi, J., Y.A. Carpentier, D.H. Elwyn
Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis
Ann Surg 191: 40 (1980)

- 9) Askanazi, J., Y.A. Carpentier, C.B. Michelsen et al
Muscle and plasma amino acids following injury: influence of
intercurrent infection
Ann Surg 192: 78 (1980)
- 10) Bach, A.C., V.K. Babayan
Medium-chain triglycerides; an update
Am J Clin Nutr 36: 950 (1982)
- 11) Barcroft, H., M. Briggs, T.M.D. Gimlette et al
Validity of the 133 Xenon method for determination of muscle
blood flow in man as evaluated by simultaneous venous occlusion
plethysmography during infusion of adrenaline
Cardiovasc Res 1: 229 (1967)
- 12) Baue, A.E.
Multiple, progressive or sequential systems failure, a syndrome
of the 1970's
Arch Surg 110: 779 (1975)
- 13) Baue, A.E., B.Günther, W. Hartl, et al
Altered hormonal activity in severely ill patients after injury
or sepsis
Arch Surg 119: 1125 (1984)
- 14) Baumann, G., G. Riess, W.D. Erhardt et al
Impaired beta-adrenergic stimulation in the uninvolved ventricle
postacute myocardial infarction: reversible defect due to excessive circu-
lating catecholamine-induced decline in number and affinity of beta
receptors
Am Heart J 101: 569 (1981)
- 15) Beisel, W.R.
Mediators of fever and muscle proteolysis
N Engl J Med 308: 586 (1983)
- 16) Benedict, C.R., D.G. Grahame-Smith
Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine- β -
hydroxylase activity in patients with shock due to septicemia, trauma
and hemorrhage
Quart J Med, New series XLVII 185: 1 (1978)

- 17) Bergmeyer, H.U., E.Bernt, F.Schmidt
D-Glukose-Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
In: H.U.Bergmeyer, (Hrsg): Methoden der enzymatischen Analyse Chemie, Weinheim, Vol. 2: p. 1163 (1970)
- 18) Bergström, J.
Muscle electrolytes in man
Scand J Clin Lab Invest 14: Suppl 68 (1962)
- 19) Bergström, J., H.Boström, P. Fürst et al
Preliminary studies of energy-rich phosphagens in muscle from severely ill patients
Crit Care Med 4: 197 (1976)
- 20) Bergström, J., P. Fürst, L. Chao et al
Changes of muscle water and electrolytes with severity of trauma
Acta Chir Scand Suppl 494: 139 (1979)
- 21) Björntorp, P., H.A.Ellis, R.H. Bradford
Albumin antagonism of fatty acid effects on oxidation and phosphorylation reactions in rat liver mitochondria
J Biol Chem 239: 339 (1964)
- 22) Blackburn, G.L.
Lipid metabolism in infection
Am J Clin Nutr 30: 1321 (1977)
- 23) Blackburn, G.L., J.D.B. Miller, B.R.Bistrian et al
Amino acids - key nutrient in response to injury
In: J.R. Richards, J.M. Kinney (Hrsg.): Nutritional aspects of care in the critical ill
Edinburgh, Churchill Livingstone, p. 305 (1977)
- 24) Blanc, P.L., H. Carrier, L. Thomas et al
Etude histologique de l'atrophie musculaire des malades en état septique grave. Rôle possible de la carnitine.
Gastroenterol Clin Biol 7: 213 (1983)
- 25) Bocking, K.J., R.R. Anderson, R.L. Holliday et al
Altered gluconeogenesis in sepsis
Surg For 32: 74 (1981)

- 26) Border, J.R., G.P. Burns, C. Rumph et al
Carnitine levels in severe infection and starvation:
a possible key to the prolonged catabolic state
Surgery 68: 175 (1970)
- 27) Border, J.R., R. Chenier, R.H. McMenamy
Multiple systems organ failure: muscle fuel deficit with
visceral protein malnutrition
Surg Clin North Amer 56: 1147 (1976)
- 28) Brodie, T., A.E. Russel
On the determination of the rate of blood flow through an organ
J Physiol 32: 157 (1905)
- 29) Brooks, D.C., P.Q. Bessey, P.R. Black et al
Post-traumatic insulin resistance in uninjured forearm tissue
J Surg Res 37: 100 (1984)
- 30) Busse, R., U. Pohl, C. Kellner et al
Endothelial cells are involved in the vasodilatory
response to hypoxia
Pflügers Arch 397: 78 (1983)
- 31) Cahill, G.F. Jr
Starvation in man
N Engl J Med 282: 668 (1970)
- 32) Cahill, G.F. Jr
Ketosis
JPEN 5: 281 (1981)
- 33) Carlsson, I., A. Wennmalm
Effect of different prostaglandin synthesis inhibitors on post-occlusive
blood flow in the human forearm
Prostaglandins 26: 241 (1983)
- 34) Carmona, R., T. Tsao, M. Dae et al
Implications of myocardial ultrastructural changes in septic
shock
J Trauma 23: 630 (1983)
- 35) Carpentier, Y.A., J. Askanazi, D.H. Elwyn et al
Effects of hypercaloric glucose infusion on lipid metabolism
in injury and sepsis
J Trauma 19: 649 (1979)

- 36) Carpentier, Y.A., J. Nordenström, A. Robin et al
Glycerol turnover and kinetics of exogenous fat in surgical patients
Acta Chir Scand Suppl 507: 226 (1981)
- 37) Cerra, C.B. J. Caprioli, J.H. Siegel
Proline metabolism in sepsis, cirrhosis and general surgery -
the peripheral energy deficit
Ann Surg 190: 577 (1979)
- 38) Church, J.M., S.Y. Choong, G.L. Hill
Abnormalities of muscle metabolism and histology in malnourished patients awaiting surgery: effects of a course of intravenous nutrition
Br J Surg 71: 563 (1984)
- 39) Clowes, G.H.A., T.F. O'Donnel, G.L. Blackburn et al
Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man
Surg Clin North Amer 56: 1169 (1976)
- 40) Clowes, G.H.A., H. Martin, S. Walji et al
Blood insulin responses to blood glucose levels in high output sepsis and septic shock
Am J Surg 135: 577 (1978)
- 41) Clowes, G.H.A., H.T. Randall, C.J. Cha
Amino acids and energy metabolism in septic and traumatized patients
JPEN 4: 195 (1980)
- 42) Cohen, P., F.H. Gardner
Thrombocytopenia as a laboratory sign and complication of gram-negative infection
Arch Int Med 117: 113 (1966)
- 43) Coles, D.R., K.E. Cooper, R.F. Mottram et al
The source of blood samples withdrawn from deep forearm veins via catheters passed upstream from the median cubital vein
J Physiol (London) 142: 323 (1958)
- 44) Cooper, K.E., O.G. Edholm, R.F. Mottram
The blood flow in skin and muscle of the human forearm
J Physiol (London) 128: 258 (1955)

- 45) Cuthbertson, D., W.J. Tilstone
Metabolism during the postinjury period
Adv Clin Chem 12: 1 (1969)
- 46) Czech, M.P., C.L. Malbon, K. Kerman et al
Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle
J Clin Invest 66: 574 (1980)
- 47) Czok, R., W. Lamprecht
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glyzero-2-Phosphat
In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse
Chemie, Weinheim, Vol. 2: p.1407 (1970)
- 48) Daniel, A.M., C.H. Pierce, H.M. Shizgal et al
Protein and fat utilization in shock
Surgery 84: 588 (1978)
- 49) Daniel, P.M., D.E. Pratt, E. Spargo
The metabolic and homeostatic role of muscle and its function as a store of protein
Lancet 2: 446 (1977)
- 50) Davies, C.L., R.J. Newman, S.G. Molyneux et al
The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man
J Trauma 24 : 99 (1984)
- 51) Decker, R.H.
Nature and regulation of energy metabolism in the epidermis
J Invest Dermatol 57: 351 (1971)
- 52) Dietze, G., M. Wicklmayr, K.D. Hepp et al
Der Stoffwechsel des Splanchnikusgebietes unter dem Einfluß von Fruktose
Infusionstherapie 1: 551 (1973)
- 53) Dietze, G.J.
Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle tissue: possible involvement of kinins and prostaglandins.
Molec Cell Endocrinol 25: 127 (1982)

- 54) DiMauro, S., C. Trevisan, A. Hays
Disorders of lipid metabolism in muscle
Muscle & Nerve 3: 369 (1980)
- 55) Dion, Y.M., A.H. McArdle, D. Bethune et al
Septic shock: alterations in the second messenger system
Surg For 29: 5 (1978)
- 56) Duff, J.H., A.C. Groves, A.P.H. McLean
Defective oxygen consumption in septic shock
Surg Gyn Obst 128: 1051 (1969)
- 57) Duff, J.H., T. Viidik, J.B. Marchuk
Femoral arteriovenous amino acid differences in septic patients
Surgery 85: 344 (1979)
- 58) Eisemann, B., R. Beart, C. Norton
Multiple organ failure
Surg Gyn Obst 144: 323 (1977)
- 59) Elebute, E.A., H.B. Stoner
The grading of sepsis
Br J Surg 70: 29 (1983)
- 60) Exton, J.H.
Gluconeogenesis
Metabolism 21: 945 (1972)
- 61) Fick, A.
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln
S.-B. Phys Med Ges 2: 16 (1870)
- 62) Filkins, J.P., R.R. Cornell
Depression of hepatic gluconeogenesis and the hypoglycemia of
endotoxin shock
Am J Physiol 227: 778 (1974)
- 63) Filkins, J.P., D.P. Figlewicz
Increased insulin responsiveness in endotoxiosis
Circ Shock 6: 1 (1979)
- 64) Finley, R.J. J.H. Duff, R.L. Holliday
Capillary muscle blood flow in human sepsis
Surgery 78: 87 (1975)
- 65) Fitch, K.A. R.D. Rink,
Hepatic oxygen supply during early and late sepsis in the rat.
Circ Shock 10: 51 (1983)

- 66) Fry, D.E., B. Barton, B. Silver et al
Hepatic cellular hypoxia in murine peritonitis
Surgery 85: 652 (1979)
- 67) Fry, D.E., L. Pearlstein, R.L. Fulton
Multiple system organ failure
Arch Surg 115: 136 (1980)
- 68) Garland, P.B., E.A. Newsholme, P.J. Randle
Regulation of glucose uptake by muscle, part 9
Biochem J 93: 665 (1964)
- 69) Garland, P.B., P.J. Randle
Regulation of glucose uptake by muscle, part 10
Biochem J 93: 678 (1964)
- 70) Garrison, R.N., D.J. Ratcliffe, D.E. Fry
The effect of peritonitis on murine renal mitochondria
Adv Shock Res 7: 71 (1982)
- 71) Gelfand, R.A., R.A. DeFronzo, R. Gusberg
Metabolic alterations associated with major injury or infection
In: G. Kleinberger, E. Deutsch (Hrsg.): New aspects of clinical nutrition
Karger, Basel, p. 211 (1983)
- 72) Ghosh, S., M.-S. Liu
Decrease in adenylate cyclase activity in dog livers during endotoxic
shock
Am J Physiol 245: R737 (1983)
- 73) Giovannini, I., G. Boldrini, M. Castagneto et al
Respiratory quotient and patterns of substrate utilisation in human
sepsis and trauma
JPEN 7: 226 (1983)
- 74) Gottesman, I., L. Mandarino, J. Gerich et al
Estimation and kinetic analysis of insulin-independent glucose uptake
in human subjects
Am J Physiol 244: E632 (1983)
- 75) Groves, A.C., J. Griffiths, F. Leuny et al
Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection
Ann Surg 178: 102 (1973)

- 76) Günther, B., M. Wicklmayr, W. Hartl et al
Substrate balances across the forearm during the early
postoperative period
Clin Nutr 1: 251 (1983)
- 77) Günther, B., W. Hartl, M. Wicklmayr et al
Changes of substrate balances across skeletal muscle tissue
in patients during the postoperative course
Eur Surg Res 16, Suppl 1: 75 (1984)
- 78) Guillem, J.G., M.G. Clemens, I.H. Chaudry et al
Hepatic gluconeogenic capability in sepsis is depressed before
changes in oxidative capability
J Trauma 22: 723 (1982)
- 79) Gump, F.E., C.L. Long, J.W. Geiger et al
The significance of altered gluconeogenesis in surgical catabolism
J Trauma 15: 704 (1975)
- 80) Gutmann, J., V.Kachel, G. Bründl
Vergleichende Untersuchungen mit neuen rheographischen und
plethysmographischen Durchblutungsmessgeräten
Elektromedizin, Sonderh. 87 (1969)
- 81) Guyton, A.C.
Textbook of medical physiology
W.B. Saunders Company Philadelphia
Chap 29, p. 352 (1981)
- 82) Hagenfeldt, L., J. Wahren
Human forearm muscle metabolism during exercise. III. Uptake,
release and oxidation of individual free fatty acids and glycerol
Scand J Clin Lab Invest 21: 263 (1968)
- 83) Hammond, W.G., L. Avonow, F.D. Moore
Studies in surgical endocrinology. III. Plasma concentrations of
epinephrine and norepinephrine in anaesthesia, trauma and surgery, as
measured by a modification of the method of Weil-Muherke and Bow
Ann Surg 144: 715 (1956)
- 84) Harris, R.L., R.A. Frenkel, G.L. Cottam et al
Lipid mobilization and metabolism after thermal trauma
J Trauma 22: 194 (1982)

- 85) Hemreck, A.S. A.D. Thal
Mechanisms for the high circulatory requirements in sepsis
and septic shock
Ann Surg 170: 677 (1969)
- 86) Henning, G., G. Löffler, W.H. Wieland
Active and inactive forms of pyruvate dehydrogenase in skeletal
muscle as related to the metabolic and functional state of the
muscle cell
FEBS Lett 59: 142 (1975)
- 87) Herbert, V., K.-S. Lau, C.W. Gottlieb et al
Coated charcoal immunoassay of insulin
J Endocrinol 25: 1375 (1965)
- 88) Hikawaj-Yevich, I., J.A. Spitzer
The role of adrenergic receptors and Ca^{2+} in the action of endotoxin
on human fat cells
J Surg Res 23: 233 (1977)
- 89) Hjendahl, P., M. Daleskoog, T. Kahan
Determinations of plasma catecholamines by high performance liquid
chromatography with electrochemical detection; comparison with a
radioenzymatic method
Life Sci 25: 131 (1979)
- 90) Hohorst, H.J.
L-(+) Laktat
In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse
Chemie, Weinheim, Vol. 2: p. 1425 (1970)
- 91) Holliday, R.L., T. Viidik, B. Jennings
Lipid metabolism in stress
In: I.D.A. Johnston (Hrsg.): Advances in parenteral nutrition
MTP, p. 179 (1977)
- 92) Holling, H.E., H.C. Boland, E.Rus
Investigation of arterial obstruction using a mercury-in-rubber
strain gauge
Am Heart J 62: 194 (1961)
- 93) Holzmann, G.B., H.N. Wagner, M. Rabinowitz et al
Measurement of muscle blood flow in the human forearm with
radioactive krypton and xenon
Circulation 30: 27 (1964)

- 94) Hoppel, C.L.
Carnitine and carnitine palmitoyl transferase in fatty acid oxidation and ketosis
Fed Proc 41: 2853 (1982)
- 95) Idbohrn, H., J. Wahren
The origin of blood withdrawn from deep forearm veins during rhythmic exercise
Acta Physiol Scand 61: 301 (1964)
- 96) Jäättelä, A., A. Alho, V. Avikainen et al
Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries
Br J Surg 62: 177 (1975)
- 97) Jauch, K.-W., B. Günther, W. Hartl et al
Untersuchungen zur postoperativen Insulinsensitivität der Gewebe mit Hilfe der Glucose Clamp Technik
In: F. Stelzner (Hrsg.): Chirurgisches Forum 1985 für experimentelle und klinische Forschung
Springer Berlin, Heidelberg, p. 235 (1985)
- 98) Kaley, G.
Microcirculatory - endocrine interactions - role of prostaglandins
In: G. Kaley, B.M. Altura (Hrsg.): Microcirculation, Vol. II
University Park Press, Baltimore, p. 503 (1978)
- 99) Kaptein, E.M., J.M. Weimer, W.J. Robinson et al
Relationship of altered thyroidal hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses
Clin Endocrinol 16: 565 (1982)
- 100) Karlstad, M.D., R.M. Raymond, T.E. Emerson
Forelimb skeletal muscle and skin glucose uptake during E. coli endotoxin shock in the dog
Circ shock 9: 407 (1982)
- 101) Karner, J., E. Roth, A. Berger et al
Autocannibalism in burn patients
JPEN 5: 102 (1981)
- 102) Keenan, R.A. C.L. Moldawer, A. Sakamoto
Effect of leukocytes endogenous mediator (s) on insulin and substrate profiles in the fasted rat
J Surg Res 33: 151 (1982)

- 103) Keyes, W.G., M. Helmberger
Influence of thyroid status on lipid metabolism in the
perfused rat liver
J Clin Invest 64: 182 (1979)
- 104) King, R.F.J.G., J.P. Collins, D.B. Morgan
Muscle chemistry of critically ill surgical patients and the
effects of a course of intravenous nutrition
Br J Surg 65: 495 (1978)
- 105) King, R.F.J.G., J. Macfie, G. Hill
Activities of hexokinase, phosphofructokinase, fructose-bisphosphatase
and 2-oxo glutarate dehydrogenase in muscle of normal subjects and
very ill surgical patients
Clin Sci 60: 451 (1981)
- 106) Kinney, J.M., J.H. Duke, C.L. Long
Tissue fuel and weight loss after injury
J Clin Path 23 Suppl 4: 65 (1970)
- 107) Kinney, J.M., P. Felig
The metabolic response to injury and infection.
In: L.J. DeGroot (Hrsg.): Endocrinology
Grune & Stratton, New York, p. 1963 (1979)
- 108) Kontos, H.A., H.P. Mauck, J.L. Patterson
Mechanisms of reactive hyperemia in limbs of anesthetized dogs
Am J Physiol 209: 1106 (1965)
- 109) Kontos, H.A., D.W. Richardsen, J.L. Patterson
Blood flow and metabolism of forearm muscle in man at rest and
during sustained contraction
Am J Physiol 211: 869 (1966)
- 110) Kraus-Friedmann, N.
Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis
Phys Rev 64: 170 (1984)
- 111) Kroese, A.J.
The contribution of muscle and skin circulation to reactive
hyperemia in the human lower limb
Vasa 6: 9 (1977)

- 112) Liu, M.S., S. Ghosh
Changes in β -adrenergic receptors in dog livers during
endotoxic shock
Am J Physiol 244: R718 (1983)
- 113) Lombard, J.H., B.R. Duling
Multiple mechanisms of reactive hyperemia in arterioles of
the hamster cheek pouch
Am J Physiol 241: H748 (1981)
- 114) Long, C.L., J.L. Spencer, J.M. Kinney et al
Carbohydrate metabolism in man: effect of elective operation
and major surgery
J Appl Physiol 31: 110 (1971)
- 115) Long, C.L., J.M. Kinney, J.W. Geiger
Non-suppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients
Metabolism 25: 193 (1976)
- 116) Long, C.L.
Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis
Am J Clin Nutr 30: 1301 (1977)
- 117) Long, C.L., M. Jeevanandam, M. Kim et al
Whole body protein synthesis and catabolism in septic man
Am J Clin Nutr 30: 1340 (1977)
- 118) Longhurst, J., R.J. Capone, D.T. Mason et al
Comparison of blood flow measured by plethysmograph and flowmeter
during steady state forearm exercise
Circulation 49: 535 (1974)
- 119) Lund, N., L. Jorfeldt, D.H. Lewis et al
Skeletal muscle oxygen pressure fields in artificially
ventilated, critically ill patients
Acta Anaesth Scand 24: 347 (1980)
- 120) Maiz, A., K. Yamazaki, J. Sobrado
Protein metabolism during total parenteral nutrition (TPN) in
injured rats using medium-chain triglycerides
Metabolism 33: 901 (1984)
- 121) Malbon, C.C., F.J. Moreno, R.J. Cabelli et al
Fat cell adenylate cyclase and β -adrenergic receptors in altered
thyroid state
J Biol Chem 253: 671 (1978)

- 122) McCallum, R.E.
Hepatocyte-Kupfer cell interactions in the inhibition of
hepatic gluconeogenesis by bacterial endotoxin
In: J.A. Majde, R.J. Person (Hrsg.): Pathophysiological effects
of endotoxins at the cellular level
Alan R. Liss, New York p. 99 (1981)
- 123) McConn, R., F.Wassermann, G. Haberland
The kallikrein-kinin system in the acutely ill: changes in plasma
kininogens in acutely ill patients and the efficacy of pulmonary
clearance of bradykinin
In: R. McConn (Hrsg.): Role of chemical mediators in the
pathophysiology of acute illness and injury
Raven Press, New York p. 126 (1982)
- 124) McGarry, J.D., D.W. Forster
Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone production
Ann Rev Biochem 49: 395 (1980)
- 125) McLean, L.D., W.G. Malligen, A.P.H. McLean et al
Patterns of septic shock in man: a detailed study of 56 patients
Ann Surg 166: 543 (1967)
- 126) McMenamy, R.H., R. Birkhahn, G. Oswald et al
Multiple systems organ failure: II. The effect of infusion of amino
acids and glucose
J Trauma 21: 228 (1981)
- 127) Meguid, M.M., M.F. Brennan, T.T. Aoki et al
Hormone-substrate interrelationships following trauma
Arch Surg 109: 776 (1974)
- 128) Mela, L.
Direct and indirect effects of endotoxin on mitochondrial
function
In: J.A. Majde, R.J. Person (Hrsg.): Pathophysiological effects
of endotoxin at the cellular level
Alan R. Liss Inc., New York p. 15 (1981)
- 129) Melby, J.C., W.W. Spink
Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol
metabolism in healthy adults and in patients with shock due to
infection
J Clin Invest 37: 1791 (1958)

- 130) Mellanby, J., D.H. Williamson
Acetoacetat
In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse
Chemie, Weinheim, Vol. 2: p. 1776 (1970)
- 131) Miles, J.M., M.W. Haymond, S.L. Nissen
Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin
deficiency on ketone body production in postabsorptive man
J Clin Invest 71: 1554 (1983)
- 132) Mitruka, B.M.
Influence of bacterial infections on glycolytic enzyme patterns
in rat tissue
Yale J Biol. Med 45: 471 (1972)
- 133) Moore, F.D.
Bodily changes in surgical convalescence 1: the normal sequence
- observations and interpretations
Ann Surg 137: 289 (1953)
- 134) Moore, F.D., K.H. Olesen, J.D. McMorrey et al
The body cell mass and its supporting environment
W.B. Saunders, Philadelphia (1963)
- 135) Moyer, E.D., R.H. McMenamy, f.B. Cerra et al
Multiple systems organ failure: III. Contrasts in plasma amino
acid profiles in septic trauma patients who subsequently survive
and do not survive - effects of intravenous amino acids
J Trauma 21: 263 (1981)
- 136) Mukherjee, M.C., M.G. Caron, R.J. Lefkowitz
Regulation of adenylate cyclase coupled β -adrenergic receptors
by β -adrenergic catecholamines
Endocrinology 99: 347 (1976)
- 137) Munro, H.M.
General aspects of the regulation of protein metabolism by diet and by
hormones
In: J.G. Allison, H.M. Munro (Hrsg.): Mammalian protein metabolism
New York, Academic press Vol.1:p.381 (1964)

- 138) Myers, M.L., A. Jacobson, R. Finley et al
Beta receptor dysfunction in sepsis.
Crit Care Med 8: 231 (1980)
- 139) Nanni, G., J.H. Siegel, B. Coleman et al
Increased lipid fuel dependence in the critically ill septic patient
J Trauma 24: 14 (1984)
- 140) Nordenström, J., Y.A. Carpentier, J. Askanazi
Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition
Ann Surg 196: 221 (1982)
- 141) Nordenström, J., Y.A. Carpentier, J. Askanazi et al
Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection
Ann Surg 198: 725 (1983)
- 142) O'Donnel Jr.T.F., G.H.A. Clowes, G.I. Blackburn
Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man
Surgery 80: 192 (1976)
- 143) Pace, J.A., A. Beall, H.A. Neufeld et al
Alterations in carnitine acylation states in *S. pneumoniae* infected rats
Fed Proc 36: 788 (1977)
- 144) Patterson, G.C., R.T. Whelan
Reactive hyperemia in the human forearm
Clin Sci 14: 197 (1954)
- 145) Porte, D.A. Jr., R.H. Williams
Inhibition of insulin release by norepinephrine in man
Science 152: 1248 (1966)
- 146) Reimer, F., G. Löffler, G. Henning et al
The influence of insulin on glucose and fatty acid metabolism in the isolated perfused rat hind quarter
Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 356: 1855 (1975)

- 147) Rennie, M.J., R. Harrison
Effects of injury, disease and malnutrition on protein metabolism in man
Lancet I: 323 (1984)
- 148) Rifenberick, D.H., P.T. Ozand, R.C. Stevenson
Energy metabolism in experimental muscular atrophy
J Neuropathol Exp Neurol 1: 192 (1974)
- 149) Rifenberick, D.H. S.R. Max
Substrate utilization by disused rat skeletal muscle
Am J Physiol 226: 295 (1974)
- 150) Robin, A.P., J. Askanazi, A. Cooperman et al
Influence of hypercaloric glucose infusion on fuel economy in surgical patients
Crit Care Med 9: 680 (1981)
- 151) Rosenblatt, S., G.H.A. Clowes, B.C. George
Exchange of amino acids by muscle and liver in sepsis
Arch Surg 118: 1671 (1983)
- 152) Rosenqvist, U.
Inhibition of noradrenaline induced lipolysis in hypothyroid subjects by increased α -adrenergic responsiveness. An effect mediated through the reduction of cyclic AMP levels in adipose tissue
Acta Med Scand 192: 353 (1972)
- 153) Ross, G., A.W. Brown
Cardiovascular effects of dopamine in the anaesthetized cat
Am J Physiol 22: 823 (1967)
- 154) Roth, E., J. Funovics, F. Mühlbacher et al
Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle
Clin Nutr 1: 25 (1982)
- 155) Runis, H.D., P.V. Halushka, J.A. Cook
Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock
Lancet II: 174 (1982)

- 156) Ryan, N.T., G.L. Blackburn, G.H.A. Clowes
Differential tissue sensitivity to elevated endogenous insulin
levels during experimental peritonitis in rats
Metabolism 23: 1081 (1974)
- 157) Saba, T.M., W.A. Scovill, S.R. Powers Jr.
Human host defense mechanisms as they relate to surgery and trauma
Surg Ann 12: 1 (1980)
- 158) Shah, D.J., R.E. Dutton, J.C. Nevell et al
Vascular autoregulatory failure following trauma and shock
Surg For 28: 11 (1977)
- 159) Shah, D.J., J.C. Nevell, T.M. Saba
Defects in peripheral oxygen utilization following trauma and shock
Arch Surg 116: 1272 (1981)
- 160) Sherwin, R.S.
Effect of epinephrine on fuel metabolism in man: role in the
response to stress
In: G. Kleinberger, E. Deutsch (Hrsg.): New aspects of clinical
nutrition
Karger, Basel, p. 283 (1983)
- 161) Shimizu, S., K. Yasui, Y. Tani, et al
Acyl-CoA oxidase from *Candida Tropicalis*
Biochem Biophys Res Commun 91: 108 (1979)
- 162) Shulman, G.I., J.R. Alger, J.W. Prichard et al
Nuclear magnetic resonance spectroscopy in diagnostic and
investigative medicine
J Clin Invest 74: 1127 (1984)
- 163) Sibbald, W.S., A. Short, M.D. Cohen et al
Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial
infection: unrecognized adrenocortical insufficiency in severe
bacterial infection
Ann Surg 186: 29 (1977)
- 164) Siegel, J.H., M. Greenspan, L.R.M. Del Guercio
Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and
myocardial failure in human septic shock
Ann Surg 165: 504 (1967)

- 165) Siegel, J.H., F.B. Cerra, B. Coleman et al
Physiological and metabolic correlations in human sepsis
Surgery 86: 163 (1979)
- 166) Siegel, J.H., I. Giovannini, B. Coleman
Pathologic synergy in cardiovascular and respiratory compensation
with cirrhosis and sepsis
Arch Surg 117: 225 (1982)
- 167) Skidmore, I.F., P.S. Schönhöfer, H.R. Bourne et al
Effect of adrenalectomy and cortisone replacement on the
lipolysis in fat tissue and fat cells
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 274: 113 (1972)
- 168) Smith-Erichsen, N., A.O. Aasen, M.J. Gallimore et al
Studies of components of the coagulation system in normal
individuals and in septic shock patients
Circ Shock 9: 491 (1982)
- 169) Snell, K.
Muscle alanine synthesis and hepatic gluconeogenesis
Biochem Soc Trans 8: 205 (1980)
- 170) Souba, W.W., D.W. Wilmore
Gut-liver interaction during accelerated gluconeogenesis
Arch Surg 120: 66 (1985)
- 171) Spitzer, J.A.
Altered insulin sensitivity in endotoxemia
Fed Proc 38: 1193 (1979)
- 172) Strandness, D.E.Jr., H.M. Radke, J.W. Bell
Use of a new simplified plethysmograph in the clinical evaluation
of patients with arteriosclerosis obliterans
Surg Gyn Obst 112: 751 (1961)
- 173) Takeshita, A., T. Imaizumi, T. Ashihara et al
Limited maximal vasodilator capacity of forearm resistance vessels
in normotensive young men with a familial predisposition to hypertension
Circ Res 50: 671 (1982)
- 174) Thoren, O.
Blood flow patterns of the forearm of critically ill post-traumatic
patients
Acta Chir Scand Suppl 443 (1974)

- 175) Tonnesen, K.H., P. Sejrsen
Inert gas diffusion method for measurement of blood flow.
Comparison of bolus injection to directly measured blood flow
in the isolated gastrocnemius muscle
Circ Res 20: 551 (1967)
- 176) Tracy, R.E.
Weighted means of systolic and diastolic blood pressure in
the comparison of direct with indirect measurements
Am J Epidemiol 11: 21 (1970)
- 177) Van Haredeveld, C., A.A.H. Kassenaar
Effects of experimental hypothyroidism on skeletal muscle
metabolism in the rat
Acta Endocrinol 87: 114 (1978)
- 178) Vanhoutte, P.M., I. Leusen (Hrsg.):
Mechanisms of vasodilatation
S. Karger, Basel (1978)
- 179) Wahren, J.
Quantitative aspects of blood flow and oxygen uptake in the human
forearm during rhythmic exercise
Acta Physiol Scand Suppl 269: 1 (1966)
- 180) Wannemacher, R.W., J.G. Pace, F.A. Beal
Role of the liver in regulation of ketone body production
during sepsis
J Clin Invest 64: 1565 (1979)
- 181) Webb, R.C., J.H. Myers
Skeletal muscle capillary densities during reactive hyperemia
Experientia 35: 1476 (1979)
- 182) Weil, M.H., W.W. Spink
The shock syndrome associated with bacteremia due to gram-negative
bacilli
Arch Int Med 101: 184 (1958)
- 183) Wicklmayr, M., G. Dietze
Effect of continuously increasing concentrations of plasma ketone
bodies on the uptake and oxidation of glucose by muscle in man
Eur J Clin Invest 8: 415 (1978)

- 184) Wicklmayr, M., G. Dietze
Effect of metaproterenol on ketone body metabolism of the forearm in healthy and diabetic subjects
Horm Metab Res 11: 1 (1979)
- 185) Wicklmayr, M.
Untersuchungen zur Regulation des Substratstoffwechsels der Muskulatur beim Menschen
Habilitationsschrift München (1980)
- 186) Wicklmayr, M., B. Günther, G. Dietze et al
Substratstoffwechsel der Leber unter dem Einfluß von Fruktose bei stoffwechselgesunden Patienten nach operativen Eingriffen
Akt Endokrin 2: 128 (1981)
- 187) Wicklmayr, M.
Unveröffentlichte Befunde
- 188) Wieland, O.H., F. Matschinsky
Zur Natur der antiketogenen Wirkung von Glycerin und Fruktose
Life Sci 2: 49 (1962)
- 189) Wieland, O.H., E. Siess, F.H. Schulze-Wethmar et al
Active and inactive form of pyruvate dehydrogenase in rat heart and kidney: effect of diabetes, fasting and refeeding on pyruvate dehydrogenase interconversion
Arch Biochem Biophys 143: 593 (1971)
- 190) Williamson, D.H., J. Mellanby
β-Hydroxybutyrate
In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse Chemie, Weinheim, Vol. 2: p.1772 (1970)
- 191) Williamson, D.H.
L-Alanin
In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse Chemie, Weinheim, Vol. 2: p.1634 (1970)
- 192) Wilmore, D.W., J.M. Long, A.D. Mason et al
Catecholamines: mediator of the hypercatabolic response to thermal injury
Ann Surg 180: 653 (1974)

- 193) Wilmore, D.W., C.W. Goodwin, L.H. Aulick et al
Effect of injury and infection on visceral metabolism and
circulation
Ann Surg 192: 491 (1980)
- 194) Wilson, R.F., C. Christensen, L.P. LeBlanc
Oxygen consumption in critically-ill surgical patients
Ann Surg 176: 801 (1972)
- 195) Wolfe, R.R., M.J. Durkot, J.R. Allsop et al
Glucose metabolism in severely burned patients
Metabolism 28: 1031 (1979)
- 196) Wolfe, R.R., J.H.F. Shaw
Alanine-urea-glucose interrelationships in normal and septic man
Circ Shock 13: 65 (1984)
- 197) Yalow, R.S., S.A. Berson
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J Clin Invest 39: 1157 (1960)
- 198) Zierler, K.L.
Theory of the use of arteriovenous concentration differences
for measuring metabolism in steady and non-steady states
J Clin Invest 40: 2111 (1961)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. G. Heberer, dem Koreferenten meiner Dissertation, möchte ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten, für die Überlassung des Patientenguts und für die Annahme der Arbeit ganz herzlich danken.

Größten Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. B. Günther, dem Referenten meiner Arbeit, für die Überlassung des Themas, für sein ständiges Interesse und für die wertvollen Anregungen und Diskussionsbeiträge. Darüber hinaus schuf er eine ideale Arbeitsatmosphäre, und für seine intensive Unterstützung und Hilfe in vielen Dingen möchte ich mich ganz besonders bedanken. Herrn Dr. med. D. Inthorn danke ich für die freundliche Zusammenarbeit auf der chirurgischen Intensivstation.

Herrn Prof. Dr. med. G. Dietze und Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Wicklmayr sei für ihre stete Hilfsbereitschaft, ihre interessanten Anregungen und ihre kollegiale Zusammenarbeit ganz herzlich gedankt.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Teichmann für die Bestimmung des Insulins.

Dank gilt auch Frau E. Hamann und Frau E. Märker für ihre hervorragende technische Assistenz.

LEBENS LAUF

Am 13. Juni 1959 wurde ich, Wolfgang Hugo Hartl, in München als erstes Kind des Dipl.-Volksw., Dipl.-Hdl. Josef Hartl und seiner Ehefrau Edith, geb. Höll, geboren.

- 1965 - 1969 Volksschule auf der Schanz, Ingolstadt
- 1969 - 1978 Reuchlin-Gymnasium Ingolstadt
- 1978 Ablegen der Reifeprüfung
- 1978 - 1984 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
- 1980 Ablegen des Physikums
- 1981 Ablegen des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 1983 Ablegen des 2. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 1983 - 1984 Praktisches Jahr
- Institut für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Department of Surgery, School of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut, USA
- I. Medizinische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Herbst 1984 Ablegen des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung und Approbation
- Seit 1.1. 1985 Dienst als Wehrpflichtiger
- Abteilung für Unfallchirurgie, Bundeswehr-Zentralkrankenhaus Koblenz

